Aus der Abteilung für Transfusionswesen mit Blutbank
Direktor: Professor Dr. Werther Schneider
des Zentralinstituts für Anästhesiologie und Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen

VORKOMMEN , EIGENSCHAFTEN UND PERSISTENZ DER ANTIKÖRPER DES LEWIS–SYSTEMS

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ADELBERT KLOCKGETHER
aus Köln

1978

Aus der Abteilung für Transfusionswesen mit Blutbank
Direktor: Professor Dr. Werther Schneider
des Zentralinstituts für Anästhesiologie und Transfusionsmedizin
der Universität Tübingen

VORKOMMEN , EIGENSCHAFTEN UND PERSISTENZ DER ANTIKÖRPER DES LEWIS–SYSTEMS

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
ADELBERT KLOCKGETHER
aus Köln

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H.-E. Hoffmeister

1. Berichterstatter: Prof. Dr. W. Schneider

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. H. Ritter

Meinen Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Schneider herzlich danken für die Überlassung des Themas und für die verständnisvolle Betreuung der Experimente; sein Interesse und sein Einsatz haben wesentlich zum Gelingen der Arbeit beigetragen.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. B. Zimmermann und Herrn Dr. U. Sugg, die mich bei meinen zahlreichen Fragen und Problemen stets hilfsbereit unterstützt haben.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536520_0020

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG 7

A. EINLEITUNG 7

1. Die Antigene des Lewis-Systems 7
1.1 Die Antigene Le^a und Le^b 7
1.1.1 Entdeckung 7
1.1.2 Nomenklatur 8
1.1.3 Häufigkeit 9
1.1.4 Entwicklung im Kindesalter 12
1.1.5 Entwicklung in der Gravidität 13
1.1.6 Zusammenhang des Lewis-Systems mit anderen Blutgruppensystemen 14
1.1.7 Zusammenhang des Lewis-Systems mit dem ABH-Sekretorstatus 15
1.1.8 Lewis-Substanzen in Körperflüssigkeiten 17
1.1.9 Transformierbarkeit der Lewis-Eigenschaften auf den Erythrocyten 20
1.1.10 Die Theorie von Race und Sanger 22
1.2 Andere Antigene des Lewis-Systems 23
1.2.1 Das Le^x-Antigen 23
1.2.2 Das Le^c-Antigen (Iseki et al.) 24
1.2.3 Das Magard-Antigen 25
1.2.4 Das A_1Le^b-Antigen 25
1.2.5 Das Le^d-Antigen 26
1.2.6 Das Le^c-Antigen (Gunson and Latham) ... 26

2. Die Antikörper des Lewis-Systems 27
2.1 Allgemeines über Lewis-Antikörper 27
2.1.1 Häufigkeit der Lewis-Antikörper 27
2.1.2 Nachweis der Lewis-Antikörper 31
2.1.3 Bedeutung der Lewis-Antikörper 33

2.1.4 Die Entstehung der Lewis-Antikörper und ihre Globulinspezifität 35
2.2 Die Lewis-Antikörper im einzelnen 36
2.2.1 Anti-Le^a 36
2.2.2 Anti-Le^b 37
2.2.3 Andere Lewis-Antikörper 38
3. Die Genetik des Lewis-Systems 39
3.1 Vorbemerkungen 39
3.2 Die Theorien im einzelnen 39
3.2.1 Die Theorie von Andresen et al. 39
3.2.2 Die Theorie von Pettenkofer 42
3.2.3 Die Theorie von Wiener 43
3.2.4 Die Theorie von Grubb und Ceppellini ... 45
3.2.5 Die Theorien auf biochemischer Basis (Watkins and Morgan) 48

B. FRAGESTELLUNG 61

II. MATERIAL UND METHODEN 62

A. UNTERSUCHUNGSMATERIAL 62

B. METHODEN 64

1. Serumgewinnung 64
2. Lewis-Blutgruppenbestimmung (Antigen-Nachweis). 64
3. Dreistufen-Test (serologischer Antikörper-Nachweis) 65
4. Hochprotein-Slide-Schaukel-Test 65
5. Titerbestimmung 66
6. Bromelintest 67
7. Bestimmung der Globulinspezifität mittels monospezifischer Anti-IgG- und Anti-IgM-Seren . 67
8. Untersuchung der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften während eines Zeitraums von drei Wochen 72
9. Statistische Methoden 73

III. ERGEBNISSE 76

A. BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE 76

1. Lewis-Antikörper und Lewis-Antigene 76
2. Lewis-Antikörper und ABO-Blutgruppe 76
3. Dreistufen-Teste 78
4. Hochprotein-Slide-Schaukel-Teste 79
5. Titerbestimmungen 80
6. Bromelinteste 83
7. IgG/IgM-Bestimmungen 86
8. Untersuchung der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften während eines Zeitraums von drei Wochen 88
9. Persistenz der Lewis-Antikörper 92
10. Auswertung der Fragebögen zur Anamnese 93

B. TABELLARISCHER ANHANG 97

IV. DISKUSSION 129

1. Lewis-Antikörper und Lewis-Antigene 129
2. Lewis-Antikörper und ABO-Blutgruppe 130
3. Serologische Verhaltensweise 134
4. Hochprotein-Slide-Schaukel-Teste 137
5. Titerbestimmungen 137
6. Bromelinteste 139
7. IgG/IgM-Bestimmungen 140
8. Entstehung der Lewis-Antikörper 142
9. Untersuchung der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften während eines Zeitraums von drei Wochen 143
10. Persistenz der Lewis-Antikörper 144
11. Komplikationen durch Lewis-Antikörper 146

V. ZUSAMMENFASSUNG 148

VI. LITERATURVERZEICHNIS 151

I. EINLEITUNG UND FRAGESTELLUNG

A. EINLEITUNG

1. Die Antigene des Lewis-Systems

1.1 Die Antigene Le^a und Le^b

1.1.1 Entdeckung

Im Jahre 1946 fand Mourant (121) bei einer Frau namens Lewis einen neuen Antikörper, der nach den ersten Untersuchungen 25% der geprüften Blutproben agglutinierte. Der Antikörper wurde Anti-Lewis genannt, das zugehörige Agglutinogen Lewis-Antigen (später Le^a-Antigen). Das neue Antigen erwies sich als unabhängig von allen damals bekannten Blutgruppensystemen und schien ein vererbbares Merkmal darzustellen.

Später stellte sich heraus, daß Mourant möglicherweise nicht als erster das neue Antigen entdeckte, denn Iseki et al. (69) weisen daraufhin, daß das bereits 1939 in Japan entdeckte T-Antigen fast identisch mit dem Lewis-Antigen von Mourant ist. Ueyema (191, 192) und Furuhata und Ueyema (44) hatten ein T-Antigen und einen entsprechenden T-Antikörper beschrieben, Entdeckungen, die in Europa kaum beachtet wurden.

Zwei Jahre nach Mourants Veröffentlichung fand Andresen (5) einen neuen Antikörper, den er Anti-L_2 nannte; ihm ist der Rezeptor L_2 zugeordnet. Offensichtlich bestanden enge Zusammenhänge mit dem von Mourant entdeckten

Antigen, denn die Rezeptoren L_1 (Mourant) und L_2 (Andresen) traten bei Erwachsenen nie gemeinsam auf, so daß beide zu einem System, dem Lewis-System, zusammengefaßt wurden.

1.1.2 Nomenklatur

Die von Andresen verwendeten Symbole L_1 und L_2 waren unglücklich gewählt, weil für das etwa zur gleichen Zeit entdeckte Lutheran-System ebenfalls das Zeichen L verwendet wurde.

Auf einer internationalen Konferenz in London (9) einigte man sich daher auf folgende Nomenklatur:

Tab.1.1: Nomenklatur des Lewis-Systems.

Lewis-System: Symbol 'Le'	Lutheran-System: Symbol 'Lu'

Gene:	Le^a, Le^b
Genotypen:	Le^aLe^a Le^aLe^b Le^bLe^b
Phänotypen:	Le(a+b-) Le(a-b+) Le(a-b-)
Antikörper:	Anti-Le^a Anti-Le^b

Dabei entspricht Anti-Le^a dem von Mourant entdeckten Antikörper bei Mrs. Lewis; die von diesem Antikörper agglutinierten Erythrocyten tragen die Eigenschaft Le(a+). Der von Andresen entdeckte Antikörper erhielt die Bezeichnung Anti-Le^b, die von ihm agglutinierten

Erythrocyten das Symbol Le(b+).

1.1.3 Häufigkeit

Über die Häufigkeit der Lewis-Blutgruppen in der Bevölkerung liegt eine Fülle von Untersuchungen in der ganzen Welt vor. Eine Auswahl bietet Tabelle 1.2.

Diese insgesamt 17.859 Individuen umfassende Zusammenstellung zeigt eine weitgehende Übereinstimmung in der Häufigkeit des Le(a+) Charakters bei den verschiedenen Bevölkerungsgruppen.

a) Le(a-b-)

Der Anteil der Personen der Gruppe Le(a-b-) scheint abhängig von der Rasse zu sein. Zumindest zeigen alle Untersuchungen bei Angehörigen der schwarzen Rasse (18, 91, 112, 113) auffallend hohe Prozentwerte für Le(a-b-).

b) Le(a+b+)

Ein besonderes Problem stellt der Phänotyp Le(a+b+) dar. Während die meisten Autoren keine Erwachsenen dieses Phänotyps fanden, erscheinen in anderen Untersuchungen (5, 24, 112, 174) jeweils einige Le(a+b+) Individuen (Prozentwerte unter 1,5%).
Während die Existenz dieser Blutgruppe bei erwachsenen Personen der weißen Rasse weiterhin umstritten ist, kann sie bei einigen nichteuropäischen Rassen als gesichert gelten, z.B. bei Japanern (94, 185) und bei australischen Ureinwohnern mit einem Le(a+b+) Anteil von 13% (21).
Über den Le(a+b+) Typ bei Kindern siehe den folgenden Abschnitt.

Tab.1.2: Häufigkeit der Lewis-Blutgruppen in verschiedenen Populationen.
(Alle Angaben in % außer in der Spalte "n").

Untersucher	Lit.	Bevölkerungsgruppe	Le(a+)	Le(a+b-)	Le(a-b+)	Le(a-b-)	Le(a+b+)	n
Arteaga et al.	15	Mexikaner	12,1					141
Barnicot et al.	18	Neger (Westafrika)	14,9					141
Kaarsalo et al.	76	Finnen	15,0					127
Vos et al.	194	Austral.Ureinwohner	17,4					355
Jordal	73	Dänen	17,7					5.208
Scheffler	156	Deutsche (DDR)	18,2					500
Grubb	56	Schweden	18,7	18,7	52,6	28,7		1.000
Salmon et al.	153	Franzosen	19,0					1.100
Brendemoen	24	Norweger	19,1	18,7	76,0	4,9	0,4	283
Sanger et al.	154	Engländer	20,0					250
Andresen	4	Dänen	21,2					784
Hässig et al.	63	Schweizer	21,3	21,3	65,1	13,6		1.000
Andresen	5	Dänen	21,5	20,0	57,1	21,4	1,5	525
Brendemoen	23	Norweger	21,8					285
Iseki et al.	70	Japaner	22,1	22,1	76,1	1,8		485
Grubb et al.	58	Engländer	22,2					212
Bertinshaw et al.	19	Engländer	22,3					475
Speiser et al.	178	Österreicher	22,5					231
Race et al.	144	Engländer	22,8					571

Tab.1.2: Häufigkeit der Lewis-Blutgruppen bei verschiedenen Populationen (Fortsetzung).

Untersucher	Lit.	Bevölkerungsgruppe	Le(a+)	Le(a+b-)	Le(a-b+)	Le(a-b-)	Le(a+b+)	n
Miller et al.	113	Weiße (USA)	22,8	22,8	71,5	5,7		460
Miller et al.	113	Neger (USA)	23,2	23,2	54,5	22,3		211
Miller et al.	112	Neger (USA)	24,0	23,0	60,0	16,0	1,0	200
Miller et al.	112	Weiße (USA)	24,4	23,8	67,5	8,1	0,6	160
Miller et al.	112	Chinesen (USA)	24,7	23,5	69,4	5,9	1,2	85
Mourant	121	Engländer	25,0					96
Lewis et al.	94	Japaner	25,2					103
Andresen et al.	8	Dänen	25,7					323
Vos et al.	194	Weiße (Australien)	26,2					491
Simmons et al.	175	Weiße (Australien)	26,5					1.123
Simmons et al.	174	Weiße (Australien)	26,6	26,4	69,8	3,6	0,2	500
Chindanayingyong et al.	38	Thailänder	30,9	30,9	51,4	17,7		434

1.1.4 Entwicklung im Kindesalter

Im Gegensatz zu allen anderen bekannten Blutgruppen sind die Lewis-Eigenschaften in den ersten Lebensmonaten und -jahren großen Veränderungen unterworfen.

Fetale Erythrocyten gehören wahrscheinlich regelmäßig dem Typ Le(a-b-) an, wie Jordal (72) bei Untersuchungen an 50 Feten nachwies.

Nabelschnuruntersuchungen zeigten, daß zum Zeitpunkt der Geburt alle oder zumindest die große Mehrzahl der Säuglinge ebenfalls die Blutgruppe Le(a-b-) besitzt (5, 72, 90, 123, 178).
Im Gegensatz dazu sind die Fähigkeiten zur Ausscheidung von Lewis- und ABH-Substanzen beim Neugeborenen jedoch bereits voll ausgebildet (89, 123, 178), so daß der spätere Lewis-Phänotyp eines Kindes oft schon aus seinen Ausscheidungsqualitäten abgelesen werden kann (89).

a) Le(a+)

In der ersten Lebenswoche ist noch keine Le^a-Substanz auf den Erythrocyten nachweisbar, die entscheidenden Umwandlungen beginnen in der zweiten Lebenswoche (26). Der Anteil der Le(a+) Kinder erreicht dann sehr schnell ein Maximum von über 90% im zweiten Lebensmonat (72), um später bis zum Erwachsenenwert von ca. 20% abzusinken, der im Alter von zwei bis drei Jahren erreicht wird (4, 10, 72, 75, 90).

b) Le(b+)

Umgekehrt verläuft die Entwicklung beim Erwerb der Le^b-

Substanz. Hier steigt die Frequenz von 0% zum Zeitpunkt der Geburt allmählich bis auf den Erwachsenenwert von ca. 70% an, der mit etwa sechs Jahren erreicht wird (72, 90).

c) Le(a+b+)

Der bei Erwachsenen extrem seltene Phänotyp Le(a+b+) kommt bei Kindern relativ häufig vor: Sein Anteil steigt von 0% bei der Geburt bis zu einem Maximum von über 20% im ersten Lebensmonat, um dann langsam bis auf 0% im Jugendlichenalter abzufallen (72).

Eine Erklärung für diese Befunde geben Neerhout und Sturgeon (123) an (vgl. auch 89). Demnach sind 10% der Neugeborenen Le(a-b-) Lewis-Nichtausscheider; ihr Phänotyp bleibt Le(a-b-). 90% dagegen sind zum Zeitpunkt der Geburt Le(a-b-) Lewis-Ausscheider und erwerben später entweder die Le(a+) oder die Le(b+) Eigenschaft auf den Erythrocyten. Die ABH-Nonsekretoren unter ihnen entwickeln den Phänotyp Le(a+b-). Die ABH-Sekretoren durchlaufen ebenfalls zunächst eine Le(a+b-) Phase (daher der hohe Le(a+) Anteil im 2. Lebensmonat), um dann über ein vorübergehendes Le(a+b+) Stadium ihre endgültige Lewis-Blutgruppe Le(a-b+) zu erreichen (daher der langsame Anstieg der Le(b+) Frequenz).

1.1.5 Entwicklung in der Gravidität

Während der Schwangerschaft sind aus ungeklärten Gründen bei einigen Frauen die Lewis-Eigenschaften nur abgeschwächt oder gar nicht mehr nachzuweisen. Während der Schwangerschaft als Le(a-) bestimmte Personen erwiesen sich nach der

Entbindung als Le(a+) (151); entsprechende Befunde liegen für den Le(b+) Charakter vor (25, 72, 74). Die Le(b+) Häufigkeit ist zum Zeitpunkt der Entbindung im Vergleich zu einem Normalkollektiv deutlich vermindert.

1.1.6 Zusammenhang des Lewis-Systems mit anderen Blutgruppensystemen

a) ABO-System

Während das Auftreten des Le(a+) Typs unabhängig von der ABO-Blutgruppe ist (70, 74, 144, 175), besteht zwischen Le(b+) Charakter und ABO-Gruppe folgender Zusammenhang, der bereits 1948 von Andresen (5) bei der Entdeckung des Le(b) Systems festgestellt wurde:

Innerhalb der Gruppe A_1 kommt der Phänotyp Le(b-) signifikant häufiger vor als bei Trägern der Blutgruppe 0. Dieser Befund konnte von anderen Forschern bestätigt werden (18, 56, 72, 74, 112, 113). Andresen erklärt das Phänomen mit Epistase von A_1 gegenüber Le^b. (Unter Epistase versteht man "das Überdecken der phänotypischen Manifestation eines Gens durch ein anderes, das nicht zum gleichen Genort gehört" (141).)

Ursache für den geringen Anteil der Le(b+) Träger innerhalb der Gruppe A_1 ist nach Mäkelä und Mäkelä (101) ein Mangel an Le^b-Substanz im Plasma, die nicht ausreicht, die Erythrocyten zu beladen. Umgekehrt ist bei Personen der Gruppen 0 und A_2 mehr Le^b-Substanz im Plasma nachzuweisen als bei der Gruppe A_1 (90).

b) Andere Blutgruppensysteme

Das Lewis-Blutgruppensystem erwies sich als unabhängig von allen anderen untersuchten Systemen (19, 34, 73, 74, 75, 115, 121, 154).
Der Zusammenhang zwischen Lutheran- und Lewis-System ist dahingehend geklärt, daß zwar eine Kopplung zwischen Lutheran- und Sekretor-Gen besteht; die Lewis- und Lutheran-Eigenschaften werden jedoch unabhängig voneinander vererbt (49, 114, 115, 155).

1.1.7 Zusammenhang des Lewis-Systems mit dem ABH-Sekretorstatus

Etwa 70% der weißen Bevölkerung scheiden die ihrer Blutgruppe entsprechende ABH-Blutgruppensubstanz im Speichel und in anderen Sekreten aus und werden daher "Ausscheider" oder "Sekretoren" genannt, während die "Nichtausscheider" oder "Nonsekretoren" nicht zu einer derartigen Ausscheidung fähig sind (158). Das Merkmal "Ausscheidung" wird von einem Genpaar S/s (S dominant über s) kontrolliert, welches unabhängig von der ABO-Blutgruppe vererbt wird (159).

Von Grubb (54) wurde 1948 folgender Zusammenhang zwischen Lewis-Blutgruppe und ABH-Sekretorstatus festgestellt:

(1) Alle Le(a+) Personen sind ABH-Nonsekretoren.
(2) Alle Le(a-) Personen sind ABH-Sekretoren.

Beide Aussagen sind in dieser Form nicht ganz richtig, weil sie den damals noch nicht bekannten Le(b) Charakter nicht berücksichtigen.

a) Le(a+b-)

Nach übereinstimmender Ansicht aller Autoren, die Personen der Blutgruppe Le(a+b-) untersuchten, handelt es sich bei diesen stets um Nichtausscheider (8, 20, 24, 31, 32, 34, 56, 58, 69, 70, 73, 89, 90, 100, 113, 144, 178).

b) Le(a+b+)

Personen der Gruppe Le(a+b+) sind (im Gegensatz zur Regel von Grubb) ABH-Sekretoren. Dies gilt sowohl für den Le(a+b+) Typ des Kindesalters (8, 89) als auch für Erwachsene dieser Blutgruppe. (Lewis et al. (94) mit Nachuntersuchungen von Race und Sanger (143); Vos and Coomley (194), die bei australischen Ureinwohnern 16% Le(a+) ABH-Sekretoren fanden, ohne den Le(b) Charakter zu bestimmen. In Anbetracht des von Boettcher und Kenny (21) bei dieser Bevölkerungsgruppe gefundenen Le(a+b+) Anteils von 13% ist nicht auszuschließen, daß es sich bei den beschriebenen Le(a+) ABH-Sekretoren um Le(a+b+) Fälle handelte.)

c) Le(a-b+)

Übereinstimmung besteht darin, daß alle Personen des Typs Le(a-b+) ABH-Sekretoren sind (8, 20, 24, 31, 32, 56, 58, 69, 70, 90, 100, 113, 144, 178).

d) Le(a-b-)

Die Gruppe Le(a-b-) ist heterogen bezüglich ihres Sekretorstatus; hier gibt es sowohl Sekretoren wie Nonsekretoren, wobei die erste Gruppe größer ist als die

zweite (8, 20, 24, 31, 32, 56, 58, 69, 70, 90, 100, 113, 144, 178).

1.1.8 Lewis-Substanzen in Körperflüssigkeiten

Schon bald nach der Entdeckung des Lewis-Systems stellte es sich heraus, daß die Substanzen Le^a und Le^b keineswegs nur auf den Erythrocyten lokalisiert sind. Grubb (54) und Brendemoen (23) entdeckten schon 1948 unabhängig voneinander, daß Le(a+) Personen die Le^a-Substanz im Speichel ausscheiden. In den folgenden Jahren häuften sich die Untersuchungen über die Ausscheidung von Lewis-Substanzen in Körperflüssigkeiten, so daß Grubb (55) zu dem Schluß kam:

"Für uns ist das Lewis-System nicht in erster Linie ein Blutgruppensystem, sondern ein serologisches System von wasserlöslichen Mukoiden."

a) Speichel

Über die Ausscheidung von Lewis-Substanzen im Speichel liegt eine große Anzahl von Untersuchungen vor: 20, 23, 24, 31, 32, 34, 54, 56, 58, 69, 89, 90, 92, 100, 113, 130, 145, 174, 178.

a_1) Le(a+b-)

Danach scheiden alle Personen des Phänotyps Le(a+b-) auch Le^a-Substanz im Speichel aus, jedoch keine Le^b-Substanz.

a_2) Le(a-b+)

Bei den Trägern dieser Gruppe ist eine Le^b- Sekretion festzustellen; außerdem scheiden alle (oder doch fast

alle, 98% nach Grubb (56))zusätzlich Le^a-Substanz aus, wobei die Menge an ausgeschiedener Le^a-Substanz deutlich unter den Werten für Le(a+b-) Personen liegt (24, 29, 32, 34, 58, 174). Quantitative Analysen von Sturgeon et al. (186) ergaben 30fach höhere Mengen an ausgeschiedener Le^a-Substanz innerhalb der Gruppe Le(a+b-) gegenüber Le(a-b+).

a_3) Le(a-b-)

Die Gruppe Le(a-b-) ist bezüglich ihrer Speichelausscheidung von Lewis-Substanzen nicht homogen.

(1) Ein Teil scheidet Le^a-, aber keine Le^b-Substanz aus; es handelt sich hierbei in der Regel um ABH-Nichtsekretoren (13, 24, 31, 32, 100, 113, 130).

(2) Eine zweite Gruppe scheidet Le^b-, aber keine Le^a-Substanz aus. Man kann davon ausgehen, daß diese Personen gleichzeitig ABH-Sekretoren sind. (Literatur wie oben; Grubb (56) konnte bei 1000 untersuchten Personen nur zwei Ausnahmen von dieser Regel finden.)

(3) Weiterhin gibt es Le(a-b-) Personen, die weder Le^a- noch Le^b-Substanz ausscheiden, aber ABH-Sekretoren sind (13, 31, 32, 56, 58, 113, 130, 156).

(4) Schließlich kann man auch Personen innerhalb der Gruppe Le(a-b-) finden, die weder ABH- noch Le^a- oder Le^b-Substanzen ausscheiden (13, 24, 31, 32, 48, 56, 58, 156, 174, 177).

a_4) Le(a+b+)

Untersuchungen bei Le(a+b+) Kindern ergaben, daß sie sowohl Le^a- als auch Le^b-Substanz im Speichel ausscheiden (89, 90, 185).

b) Serum

Auch im Serum lassen sich Lewis-Substanzen nachweisen, und zwar jeweils diejenigen, die auf den Erythrocyten lokalisiert sind, also innerhalb der Gruppe Le(a+b-) Le^a, bei Le(a-b+) Le^b, bei Le(a+b+) Le^a und Le^b und bei Le(a-b-) keine Lewis-Substanzen (24, 58, 89, 90, 113, 167, 176).

Die aufgeführten Befunde lassen sich in folgendem Schema zusammenfassen:

Tab.1.3: Ausscheidung von Lewis- und ABH-Substanzen bei den Trägern der verschiedenen Lewis-Blutgruppen.

Erythrocyten	Speichel			Serum	
	ABH	Le^a	Le^b	Le^a	Le^b
Le(a+b-)	-	+	-	+	-
Le(a-b+)	+	+	+	-	+
Le(a-b-)	+	-	+	-	-
	-	+	-	-	-
	+	-	-	-	-
	-	-	-	-	-
Le(a+b+)	+	+	+	+	+

c) Andere Körperflüssigkeiten

c_1) Sperma

Lodge und Usher (100) gelang es im Gegensatz zu Grubb (56), Lewis-Substanzen im Sperma nachzuweisen. Die Verteilung auf die Lewis-Phänotypen entspricht den Verhältnissen im Serum; die ausgeschiedenen Mengen liegen beträchtlich unter den im Speichel nachgewiesenen.

c_2) Milch

Nach Lawler (88) werden Lewis-Blutgruppensubstanzen auch in der Milch ausgeschieden, und zwar in größeren Mengen als im Speichel.

c_3) Magensaft

Bei einer Le(a+) Person konnten Grubb und Morgan (58) Le^a-Substanz im Magensaft nachweisen.

c_4) Cervixschleim

Bei zwei Personen gelang auch der Nachweis von Le^a-Substanz im Schleim der Cervix uteri (56).

c_5) Ovarialcysten

Die Gewinnung von Lewis-Substanzen aus Overialcysten-Flüssigkeit spielt eine große Rolle bei der Erforschung der Chemie der Blutgruppensubstanzen (16, 58, 106, 118).

c_6) Lymphocyten

Es gibt Hinweise dafür, daß Lewis-Substanzen auch auf der Lymphocyten-Membran lokalisiert sind. So entdeckten Dorf et al. (42) Anti-Le^a-Seren, die außer einer hämagglutinierenden Wirkung auch eine cytotoxische Komponente gegen Lymphocyten von Le(a+b-)Personen aufwiesen. Jeannet et al. (71) berichteten über ähnliche Seren mit lymphocytotoxischer Wirkung bei Le(a-b+) Personen.

1.1.9 Transformierbarkeit der Lewis-Eigenschaften auf den Erythrocyten

Im Gegensatz zu den anderen Blutgruppensubstanzen sind die antigenen Determinanten des Lewis-Systems nicht fest und unveränderlich auf den Erythrocyten gebunden.

a) Abwaschbarkeit

Hinweise darauf ergaben sich bereits aus den Befunden von Grubb und Morgan (58) sowie von Brendemoen (24) und Cutbush et al. (41), die nach mehrmaligem Waschen entsprechender Erythrocyten einen deutlichen Abfall ihrer Agglutinabilität für Lewis-Antiseren festgestellt hatten, was für eine Abwaschbarkeit der Lewis-Erythrocyten spricht.

b) Alterungsvorgänge

Über einen Abfall der Agglutinabilität bei alten Erythrocyten berichten Jordal (73) und Scheffler (157), ein Befund, der mit der Ablösung von Lewis-Rezeptoren von den Erythrocyten bei längerer Lagerung erklärt werden kann. Im Gegensatz zu den genannten Autoren stellten Simmons et al. (175) eine weitgehend unveränderte Agglutinabilität von Le(a+) Erythrocyten nach sechsmonatiger Lagerung fest.

c) Transformierbarkeit

Den eindeutigsten Beweis für die Transformierbarkeit der Lewis-Eigenschaften von Erythrocyten ergaben die Experimente von Sneath und Sneath (176). Nachdem bei einem Patienten der Blutgruppe Le(a-b+) nach einer Transfusion mit Le(a+b-) Blut Le(a+b+) Erythrocyten nachgewiesen werden konnten, zeigten die folgenden Versuche, daß bei Inkubation von Plasma und Erythrocyten unterschiedlicher Lewis-Blutgruppen sowohl in vitro als auch in vivo die jeweils auf den Erythrocyten nicht vorhandene Lewis-Substanz aus dem Plasma aufgenommen werden kann.

Mäkelä und Mäkelä (101, 102) bestätigten in ihren Experimenten die Übertragbarkeit der Le^b-Substanz auf Erythrocyten, die diese Eigenschaft vorher nicht trugen. Die Transformation der Lewis-Eigenschaften gelang nur nach Inkubation mit Le^b-haltigem Plasma, nicht jedoch mit entsprechendem Speichel. Die Übertragung der Le^a-Substanz von Speichel auf Erythrocyten ist nach den Arbeiten von Levine und Celano (92) nur bei Tannin-vorbehandelten Zellen möglich.

Die Transformierbarkeit nicht nur der Le(a) und Le(b), sondern auch der Le(x) Eigenschaft auf den Erythrocyten wiesen Sturgeon und Arcilla (14, 185) nach.

Daß derartige Transformationsvorgänge auch unter natürlichen Bedingungen vorkommen können, beweist der von Nicholas et al. (124) beschriebene Fall eines Blutchimärismus bei Zwillingen. Beide Individuen wiesen ein Mischblut mit jeweils zwei verschiedenen Typen in den Blutgruppen ABO, MN und Rh auf, während die Lewis-Blutgruppe bei jedem der Zwillinge einheitlich war, und zwar bei dem einen Le(a-b+) und bei dem anderen Le(a+b-). Dies kann nur so erklärt werden, daß die vom Zwillingspartner übernommenen Erythrocyten die ihnen fehlende Lewis-Eigenschaft aus dem Plasma aufgenommen haben.

1.1.10 Die Theorie von Race und Sanger

Eine Möglichkeit, die recht komplexen Beziehungen zwischen der Anwesenheit der Lewis-Substanzen auf den Erythrocyten und in den Sekreten und dem ABH-Sekretorstatus plausibel zu machen, stellt die Theorie von Race und Sanger (143, 155) dar,

die in ähnlicher Weise auch von Grubb (56) und Kaklamanis et al. (78) vertreten wird.

Danach erscheinen die Lewis-Substanzen nur dann auf den Erythrocyten, wenn sie im Plasma in einer Menge vorhanden sind, die ausreicht, die Zellen zu beladen. Da - wie noch zu zeigen sein wird - H- und Le-Substanz bei der Biosynthese aus ein und derselben Grundsubstanz entstehen, ergibt sich eine Konkurrenzsituation.

Bei Sekretoren wird so viel ABH-Substanz synthetisiert, daß die Le^a-Substanz nur in geringen Mengen produziert wird, die nicht ausreichen, die Erythrocyten abzusättigen, während Le^a-Substanz im Speichel noch nachweisbar ist (Le(a-b+), ABH-Sekretoren, Le^a-Sekretoren).

Bei ABH-Nichtsekretoren steht dagegen genügend Grundsubstanz zur Synthese von Le^a-Substanz zur Verfügung; sie erscheint in großen Mengen im Speichel und belädt auch die Erythrocyten (Le(a+b-), ABH-Nonsekretoren, Le^a-Sekretoren).

Kelso (79) und vor allem Ceppellini (31, 32) sind ebenfalls der Auffassung, daß der Sekretor-Charakter die Ausprägung der Lewis-Eigenschaften im Speichel behindert und auf den Erythrocyten ganz supprimiert.

1.2 Andere Antigene des Lewis-Systems

1.2.1 Das Le^x-Antigen

Im Jahre 1949 berichteten Andresen und Jordal (11) über einen neuen Antikörper, den sie Anti-X nannten (später auch Anti-Le^x). Er agglutinierte 90% aller Blutproben, und zwar

Le(a+b-) und Le(a-b+), nicht aber Le(a-b-) Erythrocyten. Das zugehörige Antigen wurde Le^x genannt, das entsprechende Genpaar x/X, wobei das Gen X zur Ausprägung der Lewis-Eigenschaften (Le^a und Le^b) auf den Erythrocyten führen soll, während sein Fehlen (Genotyp xx) dies verhindert (8).

Der Le(x) Charakter ist bei der Geburt bereits voll ausgebildet und unterliegt keinen Veränderungen im späteren Leben (14, 72, 123).
Le(a-b+x+) und Le(a+b-x+) Personen scheiden die Le^x-Substanz im Speichel aus (14), in geringem Maße auch Le(a-b-x-) Nichtsekretoren, nicht jedoch Le(a-b-x-) Sekretoren (7, 13).
Im Serum konnte die Le^x-Substanz nur bei Le(a+b-x+) und Le(a+b+x+) Individuen nachgewiesen werden (14).

Die eigenständige Existenz eines Anti-Le^x-Serums, die von Andersen (3) 1960 noch einmal experimentell belegt wurde, ist keineswegs unumstritten, sondern wurde von einigen Forschern angezweifelt, die das Serum als eine Mischung aus Anti-Le^a und Anti-Le^b ansahen (113, 174, 197).

1.2.2 Das Le^c-Antigen (Iseki et al.)

Im Jahre 1957 berichteten Iseki, Masaki und Shibasaki (69) über einen neuen Antikörper, den sie durch Immunisierung von Kaninchen mit Speichel von Le(a-b-) Personen gewonnen hatten und der die Erythrocyten von allen Le(a-b-) Individuen, Sekretoren wie Nonsekretoren, agglutinierte. Sie nannten ihn Anti-Le^c und die entsprechende Erythrocyteneigenschaft Le(c).

1.2.3 Das Magard-Antigen

Ein Jahr später berichtete Andersen (1) über einen Patienten der Blutgruppe A_1 Le(a-b+), dessen Serum folgende Eigenschaften zeigte: Es agglutinierte alle Erythrocyten der Blutgruppe A (A_1 oder A_2) Le(a-b-), sofern sie von Sekretoren stammten, nicht aber die entsprechenden Zellen von Nichtsekretoren und Zellen anderer ABO- und anderer Lewis-Blutgruppen. Andersen nannte dieses "komplexe" Agglutinin Magard-Antikörper und erklärte das Phänomen damit, daß in Abwesenheit des Le-Gens das Se-Gen (vgl. die genetische Theorie von Ceppellini) die Wirkung des A-Gens so verändert, daß die A-Substanz von dem Magard-Serum agglutiniert wird.

1.2.4 Das A_1Le^b-Antigen

Im Jahre 1968 fanden Seaman, Chalmers und Franks (172) einen weiteren "komplexen" Antikörper des Lewis-Systems, der ähnlich wie das Magard-Serum nur mit Zellen reagiert, die zwei normalerweise selbständige Rezeptoren gleichzeitig tragen.
Sie fanden bei einer Person der Blutgruppe A_1B Le(a-b-) einen Antikörper, der nur mit A_1 Le(a-b+) und A_1B Le(a-b+) Erythrocyten reagierte, nicht aber mit A_1-Zellen anderer Lewis-Blutgruppe oder Le(a-b+) Erythrocyten anderer ABO-Gruppe. Über zwei weitere Fälle dieses Anti-A_1Le^b genannten Antikörpers berichten Crookston et al. (40) und Gundolf (59). Die A_1Le^b-Substanz ist nach Tilley et al. (189) keine Mischung aus A_1- und Le^b-Substanz. Sie kann von Personen gebildet werden, die die Gene A_1, Le und Se besitzen (187).

1.2.5 Das Le^d-Antigen

1970 fand Potapov (139) bei einer Person der Blutgruppe O Le(a-b+) einen neuen Antikörper, der die Fähigkeit hatte, nach Absorption mit Le(a+b-) Zellen die Erythrocyten von Le(a-b-) Sekretoren zu agglutinieren. Diesem sogenannten Anti-Le^d-Antikörper ist das Antigen Le^d zugeordnet, welches sich auf den Erythrocyten der Sekretoren der Gruppe Le(a-b-) findet.

1.2.6 Das Le^c-Antigen (Gunson and Latham)

Zwei Jahre später (1972) berichteten Gunson und Latham (60) über einen Antikörper bei einem Sekretor der Gruppe O Le(a-b+), der selektiv die Erythrocyten von Le(a-b-) Nichtsekretoren agglutinierte und den sie Anti-Le^c nannten. Er erhielt damit denselben Namen wie der von Iseki et al. beschriebene Antikörper, der gegen Le(a-b-) Zellen von Sekretoren und Nichtsekretoren gerichtet war. Möglicherweise hat es sich damals um einen Mischantikörper aus Anti-Le^d (Potapov) und Anti-Le^c (Gunson and Latham) gehandelt (143).

Somit umfaßt das Lewis-System nach dem heutigen Stand des Wissens vier Phänotypen:

Le(a+b-c-d-),
Le(a-b+c-d-),
Le(a-b-c+d-) und
Le(a-b-c-d+).

Gegen alle vier Antigene konnte Potapov (140) durch Immunisierung von Ziegen Antikörper herstellen: Anti-Le^a, Anti-Le^b, Anti-Le^c und Anti-Le^d. Zusätzlich erhielt er folgende bivalente Antikörper:

$$\text{Anti-Le}^{s} = \text{Anti-Le}^{b} + \text{Anti-Le}^{d}$$
$$\text{Anti-Le}^{ns} = \text{Anti-Le}^{a} + \text{Anti-Le}^{c}$$
$$\text{Anti-Le}^{m} = \text{Anti-Le}^{b} + \text{Anti-Le}^{c}$$
$$\text{Anti-Le}^{x} = \text{Anti-Le}^{a} + \text{Anti-Le}^{b}.$$

2. Die Antikörper des Lewis-Systems

2.1 Allgemeines über Lewis-Antikörper

2.1.1 Häufigkeit der Lewis-Antikörper

Die Lewis-Antikörper gehören zu den irregulären Antikörpern. Nicht jede Person, die das Merkmal Le(a) oder Le(b) nicht besitzt, bildet einen entsprechenden Antikörper; die Häufigkeit liegt vielmehr, wie aus Tabelle 1.4 ersichtlich ist, im Promille-Bereich.
In allen Studien, die Patienten bzw. Blutspender und Schwangere getrennt aufführen, liegt die Antikörperfrequenz bei Schwangeren über der der anderen Gruppen. Kissmeyer-Nielsen (80) fand bei der Auswertung von 548 Lewis-Antikörpern, daß

1. Frauen häufiger Lewis-Antikörper besitzen als Männer und
2. Frauen im Alter zwischen 16 und 45 Jahren am häufigsten unter den Lewis-Antikörper-Trägern zu finden sind (Signifikanzniveau $p < 0{,}001$).

Auf Grund dieser Ergebnisse erscheint eine Immunisierung während der Schwangerschaft als Ursache für die Entstehung von Lewis-Antikörpern nicht ausgeschlossen.

In Tabelle 1.5 ist der Anteil der Lewis-Antikörper (Anti-Le^a, Anti-Le^b und Anti-Le^x bzw. Anti-Le^a + Anti-Le^b) an der Gesamtzahl der gefundenen Antikörper angegeben (nach Otten, 125).

Tab.1.4: Häufigkeit der Lewis-Antikörper,
a) Anti-Le^a

Untersucher	Lit.	Untersuchte Gruppe	Jahr	Untersuchte Seren	% Anti-Le^a
Spielmann et al.	181	Spender	1961	45.000	0,002
Griffits	50	Patienten	1959	127.178	0,003
McPherson et al.	135	Patienten	1960	13.955	0,007
Schneider et al.	170	Pat., Spender, Schwangere	1967	5.951	0,034
Rodic	150	Patienten	1968	7.532	0,040
Spielmann	179	Patienten	1968	7.113	0,042
Busch et al.	30	Patienten, Schwangere	1970	14.756	0,061
Spielmann et al.	182	Patienten, Schwangere	1967	21.031	0,081
Voigt et al.	193	Schwangere und andere Erw.	1954	10.000	0,170
Otten	125	Patienten	1975	16.258	0,234
Kissmeyer-Nielsen	80	Pat.,Spender, Schwangere	1965	200.000	0,290
Holländer et al.	67	Spender	1957	512	0,391
Pettenkofer et al.	133	Schwangere und Wöchnerinnen	1954	12.000	0,458
Scheffler	157	Schwangere	1959	1.000	0,600
Pettenkofer et al.	134	Schwangere und Wöchnerinnen	1953	5.186	0,722
Habibi et al.	62	Patienten	1973	22.912	0,781

Tab.1.4: Häufigkeit der Lewis-Antikörper (Fortsetzung).

b) Anti-Le^b

Untersucher	Lit.	Untersuchte Gruppe	Jahr	Untersuchte Seren	% Anti-Le^b
Spielmann et al.	181	Spender	1961	45.000	0,004
Busch et al.	30	Patienten, Schwangere	1970	14.756	0,007
Rodic	150	Patienten	1968	7.532	0,013
Spielmann	179	Patienten	1968	7.113	0,028
Otten	125	Patienten	1975	16.258	0,031
Pettenkofer et al.	133	Schwangere und Wöchnerinnen	1954	12.000	0,042
Kissmeyer-Nielsen	80	Pat., Spender, Schwangere	1965	200.000	0,046
Spielmann et al.	182	Patienten, Schwangere	1967	21.031	0,052
Pettenkofer et al.	134	Schwangere und Wöchnerinnen	1953	5.186	0,077
Scheffler	157	Schwangere	1959	1.000	0,100
Holländer et al.	67	Patienten	1957	512	0,195
Habibi et al.	62	Patienten	1973	22.912	0,310

Tab.1.5: Anteil der Lewis-Antikörper an der Gesamtheit der gefundenen Antikörper.
(Ak.=Antikörper)

Untersucher	Lit.	Untersuchte Gruppe	Jahr	Ak.gesamt	% Lewis-Ak.
Griffits	50	Patienten	1959	332	1,2
McPherson et al.	135	Patienten	1960	66	1,5
Rodic	150	Patienten	1968	57	7,0
Spielmann	179	Patienten	1968	65	7,7
Busch et al.	30	Patienten, Schwangere	1970	125	8,0
Schneider et al.	170	Patienten	1967	20	10,0
Spielmann et al.	182	Patienten, Schwangere	1967	166	14,5
Otten	125	Patienten	1975	282	15,2
Hoppe	68	Schwangere	1968	1977	17,2
Pettenkofer et al.	134	Schwangere und Wöchnerinnen	1953	153	27,5
Habibi et al.	62	Patienten	1973	538	39,0

2.1.2 Nachweis der Lewis-Antikörper

a) Reaktion im Dreistufen-Test

Am interessantesten für die Erfassung von Lewis-Antikörpern in der serologischen Routinediagnostik ist das Verhalten im Dreistufen-Test:

1. Stufe: Reaktion im Kochsalz-Milieu, 10 Minuten Inkubation bei 20°,
2. Stufe: Reaktion im Albumin-Milieu, 45 Minuten Inkubation bei 37°,
3. Stufe: Reaktion mit Anti-Human-Gamma-Globulin-Serum (indirekter Coombs-Test),

eventuell

4. Stufe: Enzymtest.

Im folgenden sind die diesbezüglichen Ergebnisse von drei Autoren aufgeführt:

Tab.1.6: Serologisches Verhalten der Lewis-Antikörper nach Busch et al. (30).

	I	III	IV	I+III	II+III+IV	III+IV
Anti-Le^a	-	2	44	1	-	6
Anti-Le^b	2	-	3	-	-	2
Anti-Le^a+Le^b	-	-	1	-	-	1
Summe	2	2	48	1	-	9

Tab.1.7: Serologisches Verhalten der Lewis-Antikörper nach Schneider (167).

	I		II		III	IV
	20°	37°	20°	37°		
Anti-Le^a	28	20	20	18	6	33
Anti-Le^b	14	12	9	8	-	9
Summe	74		55		6	42

Tab.1.8: Serologisches Verhalten der Lewis-Antikörper nach Otten (125).

	I	III	II+III	I+II+III	I+III
Lewis-Antikörper	2	10	6	23	-

b) Weitere Nachweisverfahren

Neben dem Dreistufen-Test scheinen sich auch Enzymverfahren zum Nachweis von Lewis-Antikörpern zu eignen.

Pirofski (136) bzw. Pirofski und Mangum (137) beschreiben den Bromelintest zum Nachweis von Anti-Le^a-Seren und finden, daß er an Empfindlichkeit dem Coombs-Test und dem Papain-Cystein-Test überlegen ist. Nach Bässler und Beickert (17) ist er dem Papaintest ebenbürtig, neigt aber zu falschpositiven Ergebnissen.

Weitere Enzymverfahren, die zum Nachweis von Lewis-Antikörpern geeignet sind, sind der Trypsintest (152) und der Ficintest (47) bzw. eine Kombination aus Ficin- und Coombs-Test (45).

Stratton (184) und Polley und Mollison (138) wiesen nach, daß Lewis-Antikörper die Fähigkeit haben, Komplement zu binden und somit theoretisch auch über die Komplementbindungsreaktion nachzuweisen sind.

2.1.3 Bedeutung der Lewis-Antikörper

a) bei Transfusionen

In seltenen Fällen ist es möglich, daß im Serum des Empfängers enthaltene Lewis-Antikörper bei Transfusion Lewisgruppen-ungleichen Blutes zu hämolytischen Transfusionsreaktionen führen. Mehrere eindeutig auf Anti-Le^a-Antikörper zurückzuführende Zwischenfälle sind in der Literatur bekannt (27, 63, 85, 87, 109, 111, 120, 129, 165, 168, 188, 195). Ein durch Anti-Le^b bedingter Zwischenfall ist unseres Wissens bisher nicht beschrieben.

Besonders interessant ist die Mitteilung von Brendemoen und Aas (27), die von einer hämolytischen Transfusionsreaktion nach Übertragung von Le(a+b-) Erythrocytenkonzentrat berichten, während eine Le(a+b-) Vollblutkonserve reaktionslos vertragen wurde. Die Autoren erklären dieses Phänomen damit, daß die Vollblutkonserve genügend Le^a-Substanz im Plasma enthielt, um den Anti-Le^a-Antikörper "abzupuffern". Spielmann (180) empfiehlt sogar, falls für einen Antikörper-Träger kein Lewisgruppenkompatibles Blut zur Verfügung steht, zunächst Plasma von Le(a+) bzw. Le(b+) Spendern zu transfundieren, um den Antikörper beim Patienten kurzfristig abzusättigen. Neben diesem "Pufferreffekt" kann die im Plasma des Spenderblutes enthaltene Le^a-Substanz jedoch bei Vorliegen eines Anti-Le^a beim Empfänger zu febrilen Transfusionsreaktionen

führen. Schneider (165, 169) berichtet über vier derartige von ihm beobachtete Zwischenfälle, die ohne jede Hämolysezeichen verliefen.

b) bei Schwangerschaften

b_1) Mit der Frage, ob durch mütterliche Lewis-Antikörper bei Lewisgruppen-ungleicher Mutter-Kind-Konstellation ein Morbus haemolyticus neonatorum (M.h.n.) ausgelöst werden kann, haben sich mehrere Forscher beschäftigt (22, 63, 66, 133, 166). Von diesen Autoren werden zusammen etwa 100 Fälle von nachgewiesenen Lewis-Antikörpern in der Schwangerschaft beschrieben, bei denen kein einziger M.h.n. auftrat. Mellone et al. (110) und Schwenzer und Spielmann (171) dagegen berichten über zwei Fälle von M.h.n., bei denen kein anderer als ein Lewis-Antikörper nachzuweisen war. Somit scheint die Neugeborenenerythroblastose durch Antikörper des Lewis-Systems, wenn nicht ganz ausgeschlossen, so doch extrem selten zu sein. Dafür bieten sich folgende Erklärungen an (22, 166, 178):

1. Die Mehrzahl der Lewis-Antikörper gehört nach Auffassung mehrerer Autoren der IgM-Klasse an und ist somit nicht plazentagängig.
2. Im Falle von IgG-Antikörpern oder Antikörper-Anteilen kann die Plazentaschranke zwar passiert werden, die Rezeptoren auf den fetalen Erythrocyten sind jedoch so schwach ausgebildet (in der Regel Le(a-b-)), daß eine Schädigung nicht zu erwarten ist.

b_2) Ein Zusammenhang zwischen Lewis-Antikörpern und gehäuften Fehlgeburten bzw. Totgeburten wird von Elbel et al. (43) für wahrscheinlich gehalten (sie beschreiben allerdings nur zwei Fälle); ein weiterer Fall findet sich bei

Guthof (61). Die meisten anderen Autoren (63, 133) konnten jedoch diesbezüglich keinen gesicherten Zusammenhang feststellen.

b_3) Offenbar können Schwangerschaften zu einer Erstimmunisierung oder zu einer Steigerung des Titers und der Wärmeamplitude führen (133, 153, 166).

2.1.4 Die Entstehung der Lewis-Antikörper und ihre Globulinspezifität

Bezüglich ihres Entstehungsmechanismus können die Lewis-Antikörper in Spontanantikörper und Immunantikörper eingeteilt werden (164, 166).

a) Spontanantikörper

Zu dieser Gruppe gehören nach Schneider (166) wahrscheinlich alle Anti-Le^b- und ein Teil der Anti-Le^a-Antikörper. Die Immunisierungsursache ist ungeklärt (ubiquitär vorhandene Antigene?). Es handelt sich um kältewirksame Antikörper. Die Globulinspezifität ist IgM. Wegen der fehlenden Plazentagängigkeit sind Schwangerschafts- und Neugeborenenkomplikationen nicht zu erwarten. Hämolytische Transfusionsreaktionen ohne frühere Immunisierungsmöglichkeit bei den betreffenden Patienten sind mehrfach beschrieben (27, 87, 111, 120, 169 (febrile Transfusionsreaktion), 188, 195).

b) Immunantikörper

b_1) Reine Immunantikörper, die nur durch eine Immunisierung

(Transfusion, Schwangerschaft) zustande gekommen sind, gehören nach Schneider (166) und Spielmann und Seidl (182) wohl zu den Seltenheiten. Es handelt sich um wärmewirksame Antikörper der IgG-Fraktion.

b_2) Häufiger scheint es vorzukommen, daß vorgebildete Spontanantikörper sekundär durch Immunisierungsvorgänge Immuncharakter erwerben, wobei sich eine Erhöhung des Titers und der Wärmeamplitude ergeben kann (67, 120, 133, 153, 188). Diese Antikörper besitzen sowohl IgG- als auch IgM-Komponenten, können also die Plazentaschranke durchdringen, führen aber aus oben erwähnten Gründen fast nie zu Komplikationen beim Feten. Hämolytische Transfusionsreaktionen nach vorausgegangenen Immunisierungen sind beschrieben (63, 85, 109, 120, 169 (febrile Transfusionsreaktion)).

2.2 Die Lewis-Antikörper im einzelnen

2.2.1 Anti-Le^a

Anti-Le^a-Antikörper sind in der Lage, spezifisch mit Le^a-Substanz zu reagieren, d.h. Le(a+) Erythrocyten zu agglutinieren oder von Le^a-haltigen Körperflüssigkeiten gebunden zu werden. Nach Spielmann und Seidl (183) und Miller et al. (112, 113) entfalten viele Anti-Le^a-Seren auch eine schwache Anti-Le^b-Aktivität. Während zunächst nur Anti-Le^a-Antikörper bei Personen der Gruppe Le(a-b-) gefunden werden konnten (113), berichten Pettenkofer und Hoffbauer (133) auch über Le(a-b+) Antikörper-Träger (28% gegenüber 72% Le(a-b-)).

2.2.2 Anti-Le^b

Mit Anti-Le^b bezeichnet man einen Antikörper, der spezifisch mit Le^b-Substanz reagiert, d.h. Le(b+) Erythrocyten agglutiniert oder von Le^b-haltigen Körperflüssigkeiten gebunden wird. Auch hier glaubte man zunächst, daß nur Le(a-b-) Personen zur Antikörperbildung befähigt seien. Welche Gruppe von diesen ein Anti-Le^b bilden kann, ist umstritten. Während Miller et al. (113) glauben, es handele sich um jene Personen, die weder Le^a- noch Le^b-Substanz ausscheiden, ist Pettenkofer (130) der Auffassung, Le(a-b-) Le^a-Sekretoren könnten Anti-Le^b bilden, Le(a-b-) Le^b-Sekretoren jedoch Anti-Le^a. Später wurden auch Anti-Le^b-Antikörper bei Le(a+b-) Personen gefunden (24, 45, 83). Interessanterweise reagierten die von diesen Autoren beschriebenen Seren alle gut mit O- und A_2-Erythrocyten, aber schwach oder gar nicht mit A_1- oder B-Zellen.

Offensichtlich gibt es zwei Arten von Anti-Le^b-Antikörpern, die von Sneath und Sneath (177) wie folgt beschrieben werden:

a) Anti-Le^{b1}
   Dieser Antikörper wird durch Speichel aller ABH-Sekretoren, also sowohl von Le(a-b+) als auch von Le(a-b-) Personen, neutralisiert. Der von diesen Seren nachgewiesene Le(b) Charakter zeigt eine deutliche Hemmung durch das A-Gen (Epistasephänomen).

b) Anti-Le^{b2}
   Dieser Antikörper wird durch Speichel von Le(a-b+), aber nur von einem kleinen Teil der Le(a+b-) Personen neutralisiert; das Epistasephänomen ist kaum ausgeprägt.

Über die Ausscheidung der Le^{b1}- und Le^{b2}-Substanz im Speichel gibt folgende Tabelle (1.9.) Auskunft:

Tab.1.9: Ausscheidung von Lewis- und ABH-Substanzen bei den Trägern der verschiedenen Lewis-Blutgruppen (nach Sneath und Sneath, 177).

Erythrocyten	Speichel			
	ABH	Le^a	Le^{b1}	Le^{b2}
Le(a+b-)	-	+	-	-
Le(a-b+)	+	+	+	+
Le(a-b-)	+	-	+	-
Le(a-b-)	-	-	-	-

Eine etwas andere Systematik schlagen Ceppellini et al. (35) vor:

a) Anti-Le^{bH}
Dieser Antikörper wird durch Speichel aller ABH-Sekretoren (von Le(a-b+) und einem Teil der Le(a-b-) Personen) gehemmt und zeigt damit eine gewisse Ähnlichkeit mit Anti-H-Seren.

b) Anti-Le^{bL}
Dieser Antikörper wird durch Speichel von Personen gehemmt, die ABH- und Le^a-Substanz ausscheiden.

Das Epistasephänomen (schwächere Reaktion gegenüber A_1-Erythrocyten als gegen O- und A_2-Zellen) ist nach Ceppellini in keiner Weise mit den oben genannten Eigenschaften gekoppelt und kommt in beiden Antikörper-Gruppen vor.

2.2.3 Andere Lewis-Antikörper

Die übrigen Antikörper des Lewis-Systems (Anti-X, Magard, Anti-A_1Le^b, Anti-Le^c und Anti-Le^d) wurden bereits bei den entsprechenden Antigenen besprochen.

3. Die Genetik des Lewis-Systems

3.1 Vorbemerkungen

Beginnend mit der Ansicht Mourants (121), daß das von ihm entdeckte neue Blutgruppenantigen ein vererbbares Merkmal darstelle, bis hin zu den jüngsten Auffassungen über die biochemischen Grundlagen der Synthese der Blutgruppensubstanzen hat es eine Reihe von Theorien zur Genetik des Lewis-Systems gegeben, die im folgenden referiert werden sollen. Diese Übersicht darf jedoch nicht darüber hinwegtäuschen, daß es zu diesem Thema eine Vielzahl von Meinungen gab und gibt, daß die einzelnen Theorien stets modifiziert und weiterentwickelt wurden und daß es auch heute nach 30 Jahren Forschung auf diesem Gebiet keine Theorie zur Genetik des Lewis-Systems gibt, die allen experimentellen Befunden gerecht wird und allgemein anerkannt ist.

3.2 Die Theorien im einzelnen

3.2.1 Die Theorie von Andresen et al.

Mourant (121) hatte bereits vermutet, daß das von ihm entdeckte Le(a) Merkmal vererbbar sei und einem dominanten Erbgang folge. Andresen (4) schlug 1947 (also noch vor Entdeckung des Le(b) Charakters) ein System mit zwei allelen Genen L und l vor, wobei l im Kindesalter rezessiv ist, im Erwachsenenalter aber dominant wird. Demnach ergibt sich folgendes Schema:

Tab.1.10: Ursprüngliche Auffassung von Andresen zur Genetik des Lewis-Systems.

Phänotyp	Genotyp	
	Kinder	Erwachsene
Le(a+)	Ll, LL	LL
Le(a-)	ll	Ll, ll

Mit der Entdeckung des Le(b) Charakters mußte die Theorie geändert werden (8, 10, 11). Man etablierte ein System mit den Allelen Le^a und Le^b, wobei Le^a rezessiv ist. Zur Erklärung des Phänotyps Le(a-b-) mußte ein weiteres Genpaar X/x (X dominant über x) eingeführt werden, welches von dem Le^a/Le^b-System unabhängig vererbt wird. Das X-Gen ist für die Ausprägung des Antigens Le^x verantwortlich, welches zunächst bei Erwachsenen nur unter den Le(a+b-) und Le(a-b+) Personen, nicht aber bei Le(a-b-) gefunden wurde (11). Daraus schloß man, daß das X-Gen die Ausprägung der Le(a) und Le(b) Eigenschaften auf den Erythrocyten steuere, daß sein Fehlen (Genotyp xx, Phänotyp Le(x-)) aber zum Le(a-b-) Charakter führe. Dem schienen jedoch die Untersuchungsergebnisse Jordals (72) zu widersprechen, der bei Neugeborenen einen großen Anteil (90%) von Le(a-b-) Kindern fand, die trotzdem die Le(x) Eigenschaft besaßen. Arcilla und Sturgeon (14) bestätigten diesen Befund, wiesen aber gleichzeitig nach, daß die Neugeborenen mit dem Phänotyp Le(a-b-x-) auch als Erwachsene Le(a-b-) bleiben, während die Neugeborenen der Gruppe Le(a-b-x+) später entweder die Le(a) oder die Le(b) Eigenschaft auf den Erythrocyten erwerben (vgl. auch 123), so daß tatsächlich die Le(x+) Eigenschaft bzw. das Vorhandensein des X-Gens Voraussetzung für die Entwicklung des Phänotyps Le(a+b-) oder Le(a-b+) zu sein scheint.

Die Theorie von Andresen et al. ist in folgenden Tabellen zusammengefaßt:

Tab.1.11: Die genetische Theorie von Andresen et al..

Gene:	
1. Le^a, Le^b	Allele
2. X, x	Allele
Le^b = S, Le^a = s	

Phänotyp	Genotyp			Sekretorstatus
Le(a+b-) X+	Le^aLe^a	XX oder Xx	ss	Nichtsekretoren
Le(a-b+) X+	Le^aLe^b Le^bLe^b	XX oder Xx XX oder Xx	Ss SS	Sekretoren
Le(a-b-) X-	Le^aLe^a	xx	ss	Nichtsekretoren
Le(a-b-) X-	Le^aLe^b Le^bLe^b	xx xx	Ss SS	Sekretoren

Der auffallend hohe Anteil von Le(a+) im Kindesalter wird damit erklärt, daß das Le^b-Gen zu diesem Zeitpunkt seine volle Dominanz gegenüber dem Le^a-Gen noch nicht erlangt hat. Dies würde auch das Vorkommen des Phänotyps Le(a+b+) bei Kindern erklären (8, 89, 90).

Die Beziehungen zwischen dem Lewis-System und dem Sekretorstatus werden dadurch erklärt, daß Andresen die Gene Le^b und S (S für ABH-Sekretion) bzw. Le^a und s (s für ABH-Nichtsekretion) gleichsetzt. Für die Kopplung Le^a-s spricht, daß alle Le(a+b-) Personen Nichtsekretoren sind und die Le^a-Ausscheider unter den Le(a-b-) Personen meist Nichtsekretoren sind. Allerdings gibt es innerhalb der Gruppe

Le(a-b-) genügend Befunde, die diesen Ansichten widersprechen (Sekretoren, die keine Le^b-Substanz ausscheiden, und Nichtsekretoren, die keine Le^a-Substanz ausscheiden: 13, 24, 31, 32, 48, 56, 58, 113, 130, 156, 174, 177).

3.2.2 Die Theorie von Pettenkofer (130, 131, 132)

Wie Andresen und Mitarbeiter geht auch Pettenkofer von zwei allelen Genen Le^a und Le^b aus (Le^a rezessiv gegenüber Le^b); zu diesen Genen tritt nun statt X ein drittes Gen Le^c hinzu, welches sowohl über Le^a als auch über Le^b dominiert. Bezüglich des Sekretorstatus vertritt Pettenkofer wie Andresen die Meinung, daß Le^b = S und Le^a = s zu setzen sei.
Zusammengefaßt ergibt sich folgendes Bild:

Tab. 1.12: Die genetische Theorie von Pettenkofer.

Gene:
Le^a, Le^b, Le^c Allele
Le^b = S, Le^a = s

Phänotyp	ABH-Sekretion	Genotyp	Le-Sekretion	Fähigkeit zur Ak.-Bildung
Le(a+b-)	ss	Le^aLe^a	Le^a	Anti-Le^b
Le(a-b+)	Ss	Le^aLe^b	Le^a, Le^b	-
	SS	Le^bLe^b	Le^b	Anti-Le^a
Le(a-b-)	s	Le^aLe^c	Le^a	Anti-Le^b
	S	Le^bLe^c	Le^b	Anti-Le^a
	S ?	Le^cLe^c	-	Anti-X

Das Le^c-Gen war zunächst rein hypothetisch; vier Jahre nach der Veröffentlichung der Theorie Pettenkofers erschienen jedoch die Arbeiten von Iseki et al. (69, 70), die bei Le(a-b-) Personen ein Le^c-Gen feststellten und so die hier dargestellte Theorie bestätigten. Die genetische Theorie von Iseki et al. (70) entspricht daher weitgehend den Ansichten Pettenkofers.

Es zeigte sich jedoch in der Folgezeit, daß die Versuche, die Verhältnisse im Lewis-System mit nur einem Gensystem und nicht mit zweien (Andresen und Ceppellini) darzustellen, zum Scheitern verurteilt waren. Kritik wurde vor allem an dem Punkt der Theorie von Pettenkofer geübt, daß alle Le(a+) Personen homozygot für dieses Merkmal seien. Danach wären bei einer Elternkonstellation Le(a+) x Le(a+) nur Le(a+) Kinder zu erwarten. Dies schien sich zunächst zu bestätigen (8, 73, 177). Später jedoch fanden mehrere Forscher unabhängig voneinander Le(a-) Kinder in Le(a+) x Le(a+) Ehen (2, 32, 34, 35, 86, 93, 94).

Ein weiteres Problem stellen die Le(a-b+) x Le(a+b-) Konstellationen dar, bei denen unter der Voraussetzung der Dominanz von Le^b über Le^a keine Le(a-b-) Kinder zu erwarten wären; doch auch solche Fälle sind beschrieben (74, 177).

3.2.3 Die Theorie von Wiener (207)

Die von Wiener vorgeschlagene Theorie zur Genetik des Lewis-Systems hat von allen hier aufgeführten Theorien am wenigsten Beachtung und Anerkennung gefunden; von Jordal (74) wird sie allerdings befürwortet. Sie geht von vier Speichelphänotypen L_o, L_a, L_b und L_{ab} aus, wobei (in Anlehnung an die Ver-

hältnisse im ABO-System)

L_o das Fehlen jeglicher Lewis-Substanzen im Speichel,

L_a die Anwesenheit von Le^a-Substanz bei Fehlen von Le^b-Substanz,

L_b die Anwesenheit von Le^b-Substanz bei Fehlen von Le^a-Substanz und

L_{ab} die Anwesenheit von Le^a- und Le^b-Substanz im Speichel bedeutet.

Diesen Phänotypen sind drei Gene zugeordnet, die Allele an einem Genort darstellen:

das Le^a-Gen, welches die Ausscheidung von Le^a-Substanz bedingt,

das Le^b-Gen, welches die Ausscheidung von Le^b-Substanz bedingt, und

das le-Gen bei Fehlen von Le^a- und Le^b-Substanz im Speichel.

Wie in den Theorien von Andresen und Pettenkofer werden auch hier Le^a = s und Le^b = S gesetzt, um den Zusammenhang des Lewis-Systems mit dem Sekretorstatus zu erklären.

Wieners System ist in folgenden Tabellen zusammengefaßt:

Tab.1.13: Die genetische Theorie von Wiener.

Gene:
le, Le^a, Le^b Allele
Le^b = S, Le^a = s

Tab.1.13: Die genetische Theorie von Wiener (Fortsetzung).

Erythrocytenphänotyp	Genotyp	Speichelphänotyp
Le(a-b-)	lele	L_o
	$Le^a le$	
Le(a+b-)	$Le^a Le^a$	L_a
Le(a-b+)	$Le^b le$	L_b
	$Le^b Le^b$	
	$Le^a Le^b$	L_{ab}

Nach Andresen (6) ist auch diese Theorie wie die von Pettenkofer zum Scheitern verurteilt, weil sie nur einen Genort postuliert und nicht die Fälle erklären kann, bei denen Le(a-) Kinder aus Le(a+) x Le(a+) Elternkombinationen hervorgegangen sind.

3.2.4 Die Theorie von Grubb und Ceppellini

a) Die Theorie von Grubb (56, 57).

Wie Wiener gründet Grubb seine genetische Theorie entsprechend seiner Auffassung, daß das Lewis-System eher als ein System von wasserlöslichen Mukoiden als ein Blutgruppensystem aufzufassen sei (55), auf die Speichelausscheidung von Lewis-Substanzen. Im Gegensatz zu Andresen und Pettenkofer geht Grubb davon aus, daß Le^a und Le^b keine Allele sind; er schlägt vielmehr ein System von zwei Genorten mit je zwei Genen vor: Le^a/Le^α und Le^b/Le^β. Dabei bedingt

das Le^a-Gen die Ausscheidung von Le^a-Substanz und

das Le^b-Gen die Ausscheidung von Le^b-Substanz im Speichel. Die Gene Le^α und Le^β sind hypothetisch.

Wie Andresen setzt Grubb das Le^b- und das S-Gen in etwa gleich; das Le^β-Gen entspricht dem s-Gen.

Danach ergibt sich folgendes System:

Tab.1.14: Die genetische Theorie von Grubb.

Gene:
1. Le^a, Le^α Allele 2. Le^b, Le^β Allele
$Le^b \approx S$, $Le^\beta = s$

Genotyp	Phänotyp			
	Speichel			Erythrocyten
	ABH	Le^a	Le^b	
aabb	+	+	+	Le(a-b?)
aabß	+	+	+	Le(a-b?)
aαbb	+	+	+	Le(a-b?)
aαbß	+	+	+	Le(a-b?)
aaßß	-	+	-	Le(a+b-)
aαßß	-	+	-	Le(a+b-)
ααbb	+	-	+	Le(a-b-)
ααbß	+	-	+	Le(a-b-)
ααßß	-	-	-	Le(a-b-)

b) Die Theorie von Ceppellini (31, 32, 34, 35)

Ceppellini gründet seine Theorie wie Grubb nicht auf die Erythrocytenphänotypen, sondern auf die im Speichel ausgeschiedenen Blutgruppensubstanzen des ABO- und Lewis-Systems. Dabei geht Ceppellini von folgenden Phänotypen aus:

1. a) Ausscheider von Le^a-Substanz: L
   b) Nichtausscheider von Le^a-Substanz: nl

2. a) Ausscheider von ABH-Substanz: S
   b) Nichtausscheider von ABH-Substanz: ns

Diesen Phänotypen werden zwei Genorte mit je zwei Genen zugeordnet:

1. Le/le (Le dominant über le) Ausscheidung von Le^a-Substanz,
2. Se/se (Se dominant über se) Ausscheidung von ABH-Substanzen.

Im Gegensatz zu allen anderen Autoren postuliert Ceppellini keine Kopplung oder Gleichsetzung von Lewis- und Sekretorgenen, die Genpaare Le/le und Se/se sind vielmehr genetisch völlig unabhängig voneinander. Phänotypisch stehen sie jedoch in folgender Beziehung zueinander: In Anwesenheit des Se-Gens wird die Expressivität des Le-Gens so gemindert, daß die Menge an ausgeschiedener Le^a-Substanz bei LeSe-Individuen im Vergleich zu Lese-Individuen deutlich herabgesetzt ist und auf den Erythrocyten überhaupt nicht mehr erscheint (Lewis-Blutgruppe Le(a-b+)).

Für den Le^b-Charakter wird kein spezielles Gen postuliert; er wird vielmehr als ein Interaktionsprodukt der Gene Se und Le angesehen, eine Auffassung, die im Einklang mit den später gemachten Entdeckungen über die Biosynthese der Blutgruppensubstanzen steht. Die Le^b-Substanz findet sich demnach laut Ceppellini nur bei Personen, die sowohl ABH- als auch Le^a-Substanz ausscheiden. Hier liegt der entscheidende Unterschied zur Auffassung Grubbs (siehe [1] in der Tabelle).

Tab. 1.15: Die genetische Theorie von Ceppellini.

Gene:
1. Le, le Allele 2. Se, se Allele
Le^b = Se + Le

Tab.1.15: Die genetische Theorie von Ceppellini (Fortsetzung).

Genotyp	Phänotyp			
	Speichel			Erythrocyten
	ABH	Le^a	Le^b	
SeSeLeLe	+	+	+	Le(a-b+)
SeSeLele	+	+	+	Le(a-b+)
SeseLeLe	+	+	+	Le(a-b+)
SeseLele	+	+	+	Le(a-b+)
seseLeLe	-	+	-	Le(a+b-)
seseLele	-	+	-	Le(a+b-)
SeSelele	+	-	-[1)]	Le(a-b-)
Seselele	+	-	-[1)]	Le(a-b-)
seselele	-	-	-	Le(a-b-)

[1)] Grubb: +

3.2.5 Die Theorien auf biochemischer Basis (Watkins and Morgan)

a) Die Chemie der Blutgruppensubstanzen

Für das Verständnis der biochemischen Theorien zur Genetik des Lewis-Systems sind einige Kenntnisse über die Chemie und die Biosynthese der ABO- und Lewis-Blutgruppensubstanzen notwendig.

Nach der heutigen Auffassung handelt es sich bei diesen Blutgruppensubstanzen um hochmolekulare Verbindungen, die stets einen Kohlenhydratanteil besitzen. Chemisch sind die in den Sekreten ausgeschiedenen und die auf den Erythrocyten lokalisierten Blutgruppensubstanzen nicht einheitlich.

a_1) Über die Chemie der erythrocytären Substanzen ist nicht sehr viel bekannt; es scheint sich bei ihnen um Glykolipide mit einem Kohlenhydratanteil von 40-50% zu handeln (64, 103, 119). Auch die im Plasma nachweisbaren Lewis-Substanzen sind den Glykolipiden und nicht den Glykoproteinen zuzuordnen (103). Gestützt wird diese Auffassung durch die experimentellen Befunde von Marcus (104, 105) und Tilley et al. (189), die Lewis-Substanzen aus der Lipidfraktion des Plasmas, nicht jedoch aus lipidfreiem Plasma isolieren konnten.

a_2) Im Gegensatz zu Untersuchungen an Erythrocyten und im Plasma liegt eine Vielzahl von Arbeiten über die Chemie der Blutgruppensubstanzen in den Sekreten vor. Hierbei handelt es sich um wasserlösliche Mukoide, die chemisch den Glykoproteinen zuzuordnen sind (118, 119, 200). Die Moleküle sind aus Polysaccharidketten (Kohlenhydratanteil 80-90%) aufgebaut, die an eine aminosäurehaltige Einheit gebunden sind.

Die ersten Untersuchungen über die Chemie der Blutgruppensubstanzen zeigten, daß A-, B-, Le^a- und Le^b- Substanz qualitativ gleich aufgebaut sind, in der quantitativen Verteilung der Einzelkomponenten jedoch Unterschiede zeigen. So konnten aus allen genannten Blutgruppensubstanzen folgende fünf Zucker isoliert werden: Fucose, Galaktose, N-Acetylgalaktose, N-Acetylglucose und Neuraminsäure. Im Peptidanteil sind stets 15 Aminosäuren vertreten, von denen Serin, Threonin, Prolin und Alanin insgesamt 75 Gew.% ausmachen.

Diese große Ähnlichkeit der Blutgruppensubstanzen untereinander war der Anlaß für weitere Untersuchungen, die die Struktur der eigentlich spezifischen Anteile der Moleküle aufzuklären versuchten. Dazu wandte man folgende Methoden an:

1. Die Hemmung blutgruppenspezifischer Reaktionen durch einfache Zucker bekannter Struktur
   a) Hemmung der Hämagglutination von Erythrocyten,
   b) Hemmung der Präzipitation von blutgruppenspezifischen Substanzen in Körperflüssigkeiten (118, 200, 201, 204, 205, 206).
2. Die Hemmung der enzymatischen Inaktivierung von Blutgruppensubstanzen durch einfache Zucker bekannter Struktur (199, 200, 202, 203, 204).
3. Die enzymatische Degradation von Blutgruppensubstanzen (198, 200, 203).
4. Die chemische Hydrolyse von Blutgruppensubstanzen (zumeist aus Ovarialcystenflüssigkeit gewonnen)
   a) partielle saure Hydrolyse (12, 36, 39, 77, 126, 127, 146, 147, 148),
   b) partielle alkalische Hydrolyse (95, 97, 98, 99, 107, 108, 128, 160, 161, 162, 163).

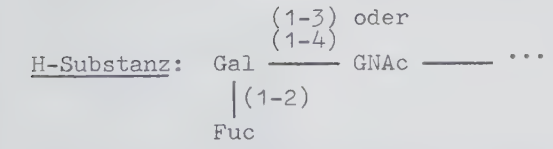
Die Ergebnisse, die mit diesen Methoden erzielt wurden, zeigten weitgehende Übereinstimmung untereinander. Zunächst wurde deutlich, daß nicht das ganze Blutgruppensubstanz-Molekül, sondern nur ein kleiner Teil davon für die Spezifität der Blutgruppe verantwortlich ist und daß dieser Abschnitt im Kohlenhydratanteil des Moleküls zu suchen ist. Es stellte sich dann heraus, daß für jede Blutgruppensubstanz ein bestimmtes Monosaccharid von besonderer Bedeutung ist, wobei es sich, wie man später feststellte, jeweils um das endständige Monosaccharid am nichtreduzierenden Ende des Kohlenhydratanteils handelt. Es sind dies für die einzelnen Blutgruppensubstanzen:

H-Substanz: Fucose
A-Substanz: N-Acetylgalaktose
B-Substanz: Galaktose
Le^a-Substanz: Fucose
Le^b-Substanz: Fucose.

Später wurden immer längere Oligosaccharide isoliert, wobei sich herausstellte, daß A-, B-, Le^a- und Le^b-Substanz chemisch tatsächlich bis auf ein (Le^b-Substanz: zwei) endständige Monosaccharide identisch sind. Sie lassen sich alle auf eine unspezifische Grundsubstanz, die sog. precursor substance zurückführen, für die Lloyd et al. (96, 98) die in Abbildung 1.1 wiedergegebene Formel angeben.

Möglicherweise existiert jedoch nicht eine precursor substance mit der angegebenen gegabelten Endformation (im Formelbild links), sondern zwei precursor substances I und II, von denen jede eine dieser Endformationen trägt, die sich nur in ihren Bindungen (I: (1-3) und (1-3) Bindung, II: (1-4) und (1-6) Bindung) unterscheiden. Neerhout (123) hält ein Vorherrschen der precursor substance II bei der Geburt für wahrscheinlich, was das Überwiegen der Blutgruppe Le(a-b-) bei Neugeborenen erklären würde, da die Lewis-Substanzen Le^a und Le^b nur aus der Kette I synthetisiert werden können.

Im einzelnen haben die Blutgruppensubstanzen folgende spezifische Endformationen (Abkürzungen siehe Abbildung 1.1)



Die A-Substanz trägt zusätzlich gegenüber der H-Substanz eine N-Acetylgalaktosamingruppe.

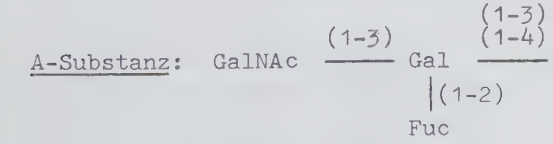
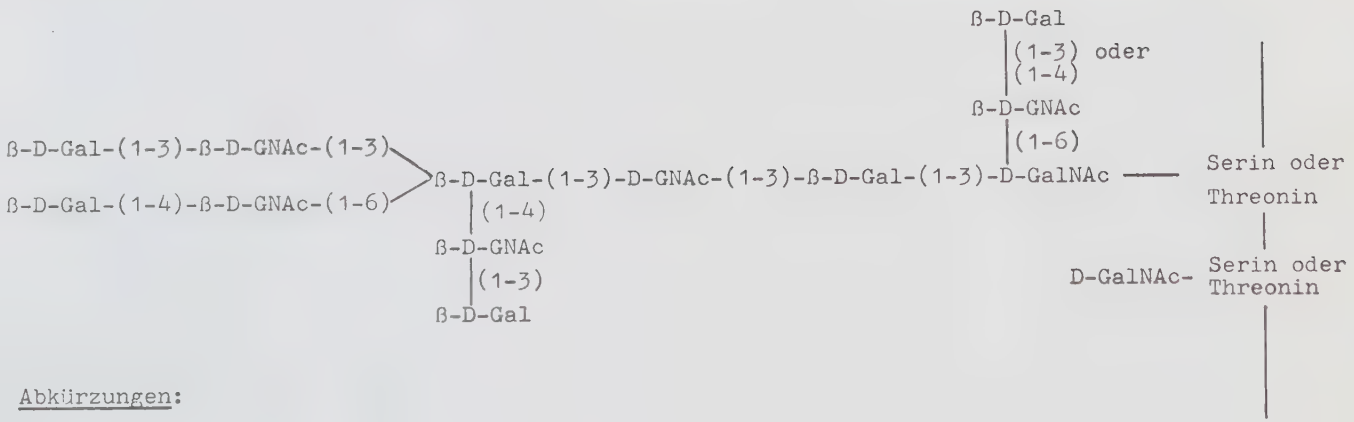


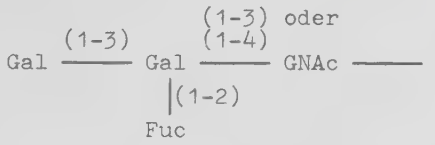
Abb.1.1: Mögliche Formel für die precursor substance (nach Lloyd et al. (96, 98)).



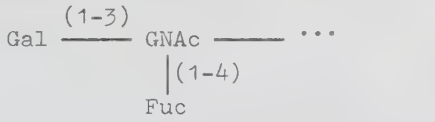
Abkürzungen:

Gal = Galaktose
GNAc = N-Acetylglukosamin
GalNAc = N-Acetylgalaktosamin
Fuc = Fucose

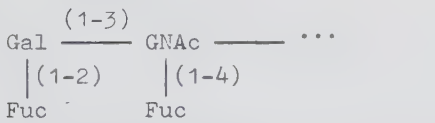
An die Stelle von N-Acetylgalaktosamin tritt bei der B-Substanz Galaktose.



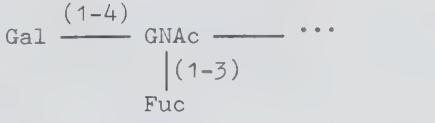
Die Le^a-Substanz enthält zwar dieselben Moleküle wie die H-Substanz, jedoch ist der Fucose-Rest statt (1-2) mit Galaktose (wie bei der H-Substanz) (1-4) mit N-Acetylglukosamin verbunden.



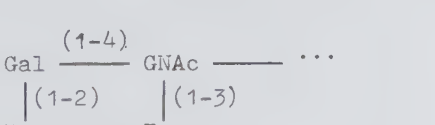
Die Le^b-Substanz trägt im Vergleich zur Le^a-Substanz einen zusätzlichen Fucose-Rest in (1-2) Bindung an Galaktose (wie bei der H-Substanz).



Für die Le^c-Substanz vermutet Watkins (60) folgende bereits von Lloyd et al. (98) gefundene, seinerzeit aber noch nicht einzuordnende Struktur:

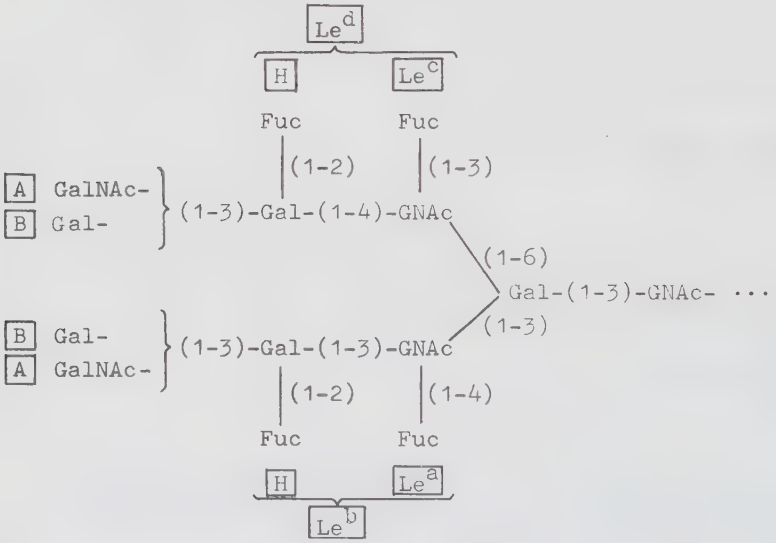


Auch die folgende von Watkins (60) für die Le^d-Substanz vorgeschlagene Struktur wurde bereits von Lloyd et al. (97) ohne Zuordnung zu einer Blutgruppe beschrieben:



Eine zusammenfassende Übersicht über sämtliche blutgruppenspezifischen Monosaccaride und ihre Bindung an die precursor substance gibt folgende Darstellung (nach Lloyd et al., 96) (Abbildung 1.2):

Abb. 1.2: Die blutgruppenspezifischen Monosaccharide in ihrer Bindung an die precursor substance.



Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß es durchaus möglich ist, daß zwei serologische Spezifitäten, z.B. A und Le^a, auf ein und demselben Molekül lokalisiert sind (33, 103, 118, 205).

b) Die Biosynthese der Blutgruppensubstanzen

Bei der Biosynthese der Blutgruppensubstanzen muß man davon ausgehen, daß zunächst die unspezifische Grundsubstanz

gebildet wird und die Blutgruppen-Gene an dieser Synthese nicht beteiligt sind. Der entscheidende Schritt für die Festlegung der Spezifität der Blutgruppensubstanz ist dann die Übertragung eines oder mehrerer Fucose-, Galaktose- oder N-Acetylgalaktosamin-Reste auf die fertige precursor substance. Man begann daher nach Enzymen zu suchen, die diese Übertragung von Monosacchariden auf die Grundsubstanz bewerkstelligen (Transferasen). Alle diese Enzyme wurden innerhalb kurzer Zeit in den Jahren 1968 und 1969 entdeckt (siehe Tabelle 1.16). Es wurde jeweils nachgewiesen, daß die Enzyme nur bei Trägern der entsprechenden Blutgruppen vorkommen.

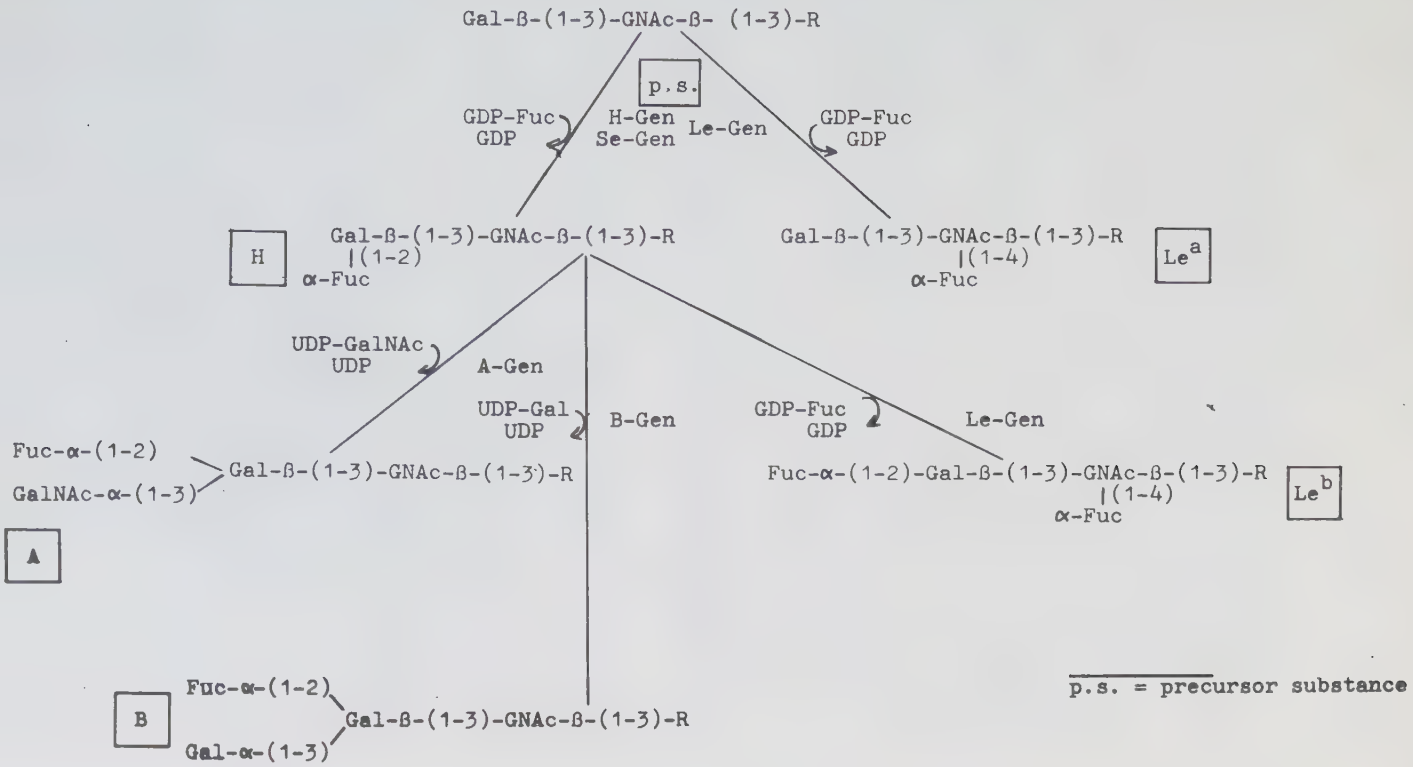
Die 1969 von Chester und Watkins (37) ohne bekanntes Syntheseprodukt erwähnte und isolierte (1-3)-Fucosyl-Transferase führt möglicherweise zur Synthese der 1972 entdeckten Le^c-Substanz (60).
Für die Le^b-Substanz braucht keine spezielle Transferase postuliert zu werden; sie entsteht aus der gemeinsamen Wirkung der (1-2)- und der (1-4)-Fucosyl-Transferase. Entsprechend könnte man sich die Synthese der Le^d-Substanz auf Grund der gemeinsamen Wirkung der (1-2)- und (1-3)-Fucosyl-Transferase auf die precursor substance II vorstellen (60). Dafür spricht auch, daß die Le^d-Substanz wie auch die Le^b-Substanz nur bei Sekretoren vorkommt, also Personen, die die (1-2)-Fucosyl-Transferase zur Synthese der H-Substanz besitzen.

Nach Isolierung sämtlicher blutgruppenspezifischer Syntheseenzyme legten Kobata et al. (82) und Grollman et al. (53) ein umfassendes Syntheseschema vor (siehe Abbildung 1.3).

Tab. 1.16: Aufstellung der bekannten blutgruppenspezifischen Syntheseenzyme (Transferasen).

Blutgruppen-substanz	Enzym	Autoren	Lit.	Untersuchungsmaterial
A	α-N-Acetylgalaktosaminyl-Transferase	Kobata et al. Hearn et al. Tuppy et al.	81 65 190	Milch Gll. submaxillares Magenmucosa
B	α-D-Galaktosyl-Transferase	Kobata et al. Race et al.	82 142	Milch Gll. submaxillares und Magenmucosa
H	(1-2)-Fucosyl-Transferase	Shen et al. Chester et al. Grollman et al.	173 37 51	Milch Gll. submaxillares und Magenmucosa Magenmucosa
Le^a	(1-4)-Fucosyl-Transferase	Grollman et al. Chester et al.	52 37	Milch Gll. submaxillares und Magenmucosa
Le^c ?	(1-3)-Fucosyl-Transferase	Chester et al.	37	Gll. submaxillares und Magenmucosa

Abb.1.3: Biosynthese der blutgruppenspezifischen Substanzen (nach Kobata et al. (82) und Grollman et al.(53)



p.s. = precursor substance

c) Die Theorie von Watkins und Morgan (117, 201, 205)

Im Gegensatz zu den anderen Theorien zur Genetik des Lewis-Systems gingen Watkins und Morgan als erste von den biochemischen Befunden über die Synthese der Blutgruppensubstanzen aus und stellten so eine Kette von Genotyp zum Phänotyp her: Entsprechend den heutigen Auffassungen der biochemischen Genetik entsteht nach Transskription und Translation der genetischen Information in Form von DNS und RNS als erstes Genprodukt durch Synthese an den Ribosomen ein Protein, das in vielen Fällen ein Enzym darstellt. Im vorliegenden Fall dürfte es sich dabei um die erwähnten Transferasen handeln, die zur Synthese der spezifischen Blutgruppensubstanzen führen.

Von entscheidender Bedeutung ist nun die Reihenfolge der Genwirkungen, die den Ablauf der Biosynthese bestimmt. Dazu entwickelten Watkins und Morgan folgende Theorie:

Es gibt drei Genorte mit je zwei (ABO: drei) Genen:

1.L'/l': L' führt zur Übertragung eines Fucose-Restes in (1-4)-Bindung auf die precursor substance und damit zur Entstehung von Le^a-Substanz. L' ist dominant über l'.

l' ist inaktiv.

2.S'/s': S' führt zur Übertragung eines Fucose-Restes in (1-2)-Bindung auf die precursor substance (Entstehung von H-Substanz) oder auf die Le^a-Substanz (Entstehung von Le^b-Substanz). S' ist dominant über s'.

s' ist inaktiv.

3. A/B/O: A führt zur Übertragung eines N-Acetylgalaktosamin-Restes auf die H-Substanz und damit zur Entstehung von A-Substanz.

B führt zur Übertragung eines Galaktose-Restes auf die H-Substanz und damit zur Entstehung von B-Substanz.
O ist inaktiv.

Alle drei Gensysteme sind unabhängig voneinander.

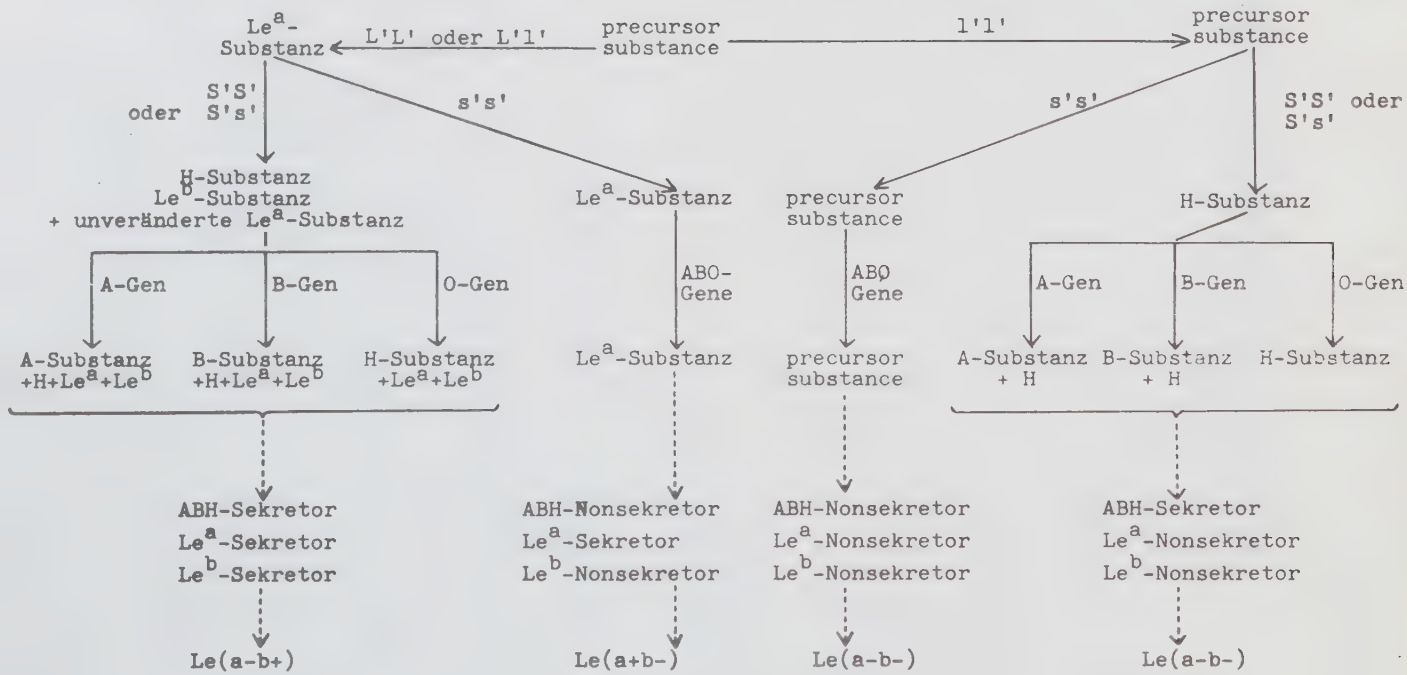
Als erstes wirkt das Gen L' auf die precursor substance und führt zu deren Umwandlung in Le^a-Substanz; bei Fehlen des L'-Gens (Genotyp l'l') bleibt die Grundsubstanz unverändert. Als nächstes wirken die Gene S' und s' auf die entstandenen Produkte ein. Aus Le^a-Substanz werden durch das S'-Gen H- und Le^b-Substanz, aus der precursor substance nur H-Substanz; im Falle des Genotyps s's' bleiben Le^a- und Grundsubstanz unverändert. In einer dritten Stufe entfalten die Gene A, B und O ihre Wirkung und wandeln die H-Substanz in A-, B- oder unveränderte H-Substanz (Gruppe O) um.

Die Theorie von Watkins und Morgan ist in dem in Abbildung 1.4 wiedergegebenen Schema zusammengefaßt.

Eine Modifikation hat das Schema in dem Punkt erfahren, daß zunächst das L'-Gen und dann das S'-Gen auf die precursor substance wirkt. Diese starre Reihenfolge ist aufgegeben worden, so daß das S'-Gen entweder die Le^a-Substanz in Le^b- und H-Substanz umformen oder aber direkt die precursor substance in H-Substanz umformen kann. Dies würde auch die von Race und Sanger und von einigen anderen Autoren (56, 78, 143, 155) vorgetragene H/Le-Konkurrenztheorie als die Konkurrenz zweier Gene, nämlich L' und S', um ein und dasselbe Substrat, die precursor substance, biochemisch erklären.

Abb.1.4:

Genetik und Biosynsthese der Blutgruppen A, B, O, AB, Le^a und Le^b nach der Theorie von Watkins und Morgan (117, 201, 205).



B. FRAGESTELLUNG

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist in folgenden Punkten zusammengefaßt:

1. Die Ermittlung des serologischen Verhaltens der Lewis-Antikörper in ihrer in vitro-Nachweisbarkeit (Dreistufen-Test). Zu dieser auch in der Praxis der Antikörperbestimmung wichtigen Frage liegen nur wenige und einander widersprechende Angaben in der Literatur vor.

2. Die Beantwortung der Frage, ob Enzymteste (Bromelin) zur Erfassung von Lewis-Antikörpern geeignet sind und wie ihr Wert im Vergleich zum Dreistufen-Test zu beurteilen ist.

3. Die Ermittlung der Globulinspezifität der Lewis-Antikörper, d.h. die Klärung der Frage, ob es sich um reine IgM-, reine IgG- oder um Mischantikörper handelt und ob es diesbezüglich Unterschiede zwischen den einzelnen Seren gibt.

4. Die Klärung der Frage, welche Entstehungsmechanismen für Lewis-Antikörper in Betracht kommen, wobei neben ihrem serologischen Verhalten und ihrer Globulinspezifität auch anamnestische Angaben der Probanden berücksichtigt wurden.

5. Die Ermittlung des Verhaltens der Lewis-Eigenschaften auf den Erythrocyten bei dreiwöchiger Lagerung, also die Beantwortung der Frage, ob die Agglutinabilität der Erythrocyten für Lewis-Antiseren während dieser Zeit abnimmt und ob es daher notwendig ist, bei Verträglichkeitsproben vor Transfusionen unbedingt frische Erythrocyten zum Nachweis von Lewis-Antikörpern zu verwenden.

6. Die Klärung der Persistenz der Lewis-Antikörper bei nachgewiesenen Antikörper-Trägern.

II. MATERIAL UND METHODEN

A. UNTERSUCHUNGSMATERIAL

Bei den in der vorliegenden Arbeit untersuchten Lewis-Antikörpern handelt es sich um Antikörper, die in der Blutzentrale der Tübinger Universitätskliniken erfaßt wurden. Da für jede Person eine eigene Karteikarte angelegt wird, ist ein mehrfaches Erscheinen desselben Serums ausgeschlossen. Innerhalb des Zehnjahres-Zeitraums von 1966 bis 1976 traten in der Tübinger Blutzentrale 198 Lewis-Antikörper auf. Bei dreien von ihnen erwies sich jedoch die Diagnose auf Grund der vorliegenden Untersuchungen als falsch. (In einem Fall lag ein Anti-E vor, in zwei Fällen waren Antikörper als Anti-Le^b deklariert worden, obwohl die Erythrocyten die Blutgruppe Le(a-b+) trugen.)

Von den verbleibenden 195 Antikörpern stammen 126 (65%) von Patienten der verschiedenen Tübinger Universitäts- und sonstigen Kliniken (in der Mehrzahl der Chirurgischen Universitätsklinik), bei denen der Antikörper anläßlich einer bevorstehenden Transfusion in der serologischen Verträglichkeitsprobe entdeckt wurde. 69 (35%) der Antikörper-Träger sind Frauen, bei denen der Antikörper im Rahmen der Schwangeren-Vorsorgeuntersuchung auftrat.

Von den 195 Antikörpern besitzen 166 (85%) die Spezifität Anti-Le^a, 29 (15%) Anti-Le^b.
60 (31%) der Antikörper-Träger sind Männer, 135 (69%) sind Frauen.

Für die vorliegende Untersuchung wurden alle noch erreichbaren Personen dieser Gruppe angeschrieben und um Zusen-

dung von 5 ml Nativblut und um Ausfüllung eines Fragebogens zur Anamnese gebeten. Von den eingegangenen 85 Seren waren außer den oben erwähnten drei Fehlbestimmungen zwei weitere nicht für die Untersuchung verwendbar, bei denen es sich um unklare Antikörper handelte, deren Spezifität nicht eindeutig geklärt werden konnte. Bei weiteren 19 Seren war zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Antikörper-Aktivität mehr nachweisbar.

Die verbleibenden 61 Antikörper, mit denen die weiteren Experimente durchgeführt wurden, stammen zu 70% (43) von Patienten der Tübinger Kliniken und zu 30% (18) von Frauen, bei denen die Diagnose im Rahmen der Schwangeren-Vorsorgeuntersuchung gestellt wurde.

53 Antikörper (87%) trugen die Spezifität Anti-Le^a,
8 (13%) die Spezifität Anti-Le^b.
21 (34%) dieser Antikörper-Träger waren Männer, 40 (66%) Frauen.
(Zusammenfassende Darstellung obiger Daten: siehe tabellarischer Anhang Tabelle 4.1 - 4.4).

B. METHODEN

1. Serumgewinnung

Bei den Blutproben handelte es sich um Venenblut, das uns ohne jegliche Zusätze (wie z.B. Antikoagulantien) in Glasröhrchen zugeschickt wurde. Die Proben wurden sofort nach ihrem Eintreffen bei $4^{\circ}C$ gelagert und noch am selben Tage verarbeitet: Durch scharfes Zentrifugieren (5 Minuten bei 3.000 U/min) wurden Serum und Erythrocyten getrennt, das Serum abgehoben, in Plastikröhrchen gefüllt und bei $-20^{\circ}C$ bis zur weiteren Untersuchung gelagert.

2. Lewis-Blutgruppenbestimmung (Antigen-Nachweis)

Von jeder Blutprobe wurde am Tage ihres Eintreffens die Lewis-Blutgruppe nach folgender Methode bestimmt:

1) Einmaliges Waschen der Erythrocyten.
2) Herstellen einer 2-5%igen Erythrocytensuspension.
3) Zugabe von jeweils 1 Tropfen der Erythrocytensuspension zu 1 Tropfen Anti-Le^a-Testserum [1] bzw. 1 Tropfen Anti-Le^b-Testserum [2].
4) 30 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur.
5) 1 Minute Zentrifugation bei 1.000 U/min, anschließend makroskopisches und mikroskopisches Ablesen. Die Agglutinate waren bei positivem Ausfall stets deutlich makroskopisch sichtbar.

---

1) Anti-Le^a-Testserum, Fa. Behringwerke AG, Mannheim
2) Anti-Le^b-Testserum, Fa. Behringwerke AG, Mannheim

3. Dreistufen-Test (serologischer Antikörper-Nachweis)

Die Seren wurden im Dreistufen-Test (Dreiphasen-Test) wie folgt untersucht:

1) 2 Tropfen des zu untersuchenden Serums werden in ein Röhrchen getropft.
2) Zugabe von 1 Tropfen einer 2-5%igen Suspension einmal gewaschener Erythrocyten.
3) 10 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur.
4) 1 Minute Zentrifugation bei 1.000 U/min und Ablesen der 1. Stufe.
5) Zugabe von 2 Tropfen 20%iger Albumin-Lösung.
6) 45 Minuten Inkubation bei 37°C.
7) 1 Minute Zentrifugation bei 1.000 U/min und Ablesen der 2. Stufe.
8) Dreimaliges Waschen mit reichlich 0,9%iger NaCl-Lösung.
9) Nach dem letzten Waschen Zugabe von 1 Tropfen Anti-Human-Gamma-Globulin-Serum.
10) 1 Minute Zentrifugation bei 1.000 U/min und Ablesen der 3. Stufe (indirekter Coombs-Test).

Kennzeichnung der Agglutinationsstärke

\+ Schwache, nur mikroskopisch erkennbare Agglutinate
++ Deutliche, makroskopisch erkennbare Agglutinate
+++ Sehr grobschollige Agglutinate oder ein einziges Agglutinat.

4. Hochprotein-Slide-Schaukel-Test

Der Hochprotein-Slide-Schaukel-Test wurde nach folgender Methode durchgeführt:

1) Auf einen Objektträger wird 1 Tropfen des zu untersuchenden Serums getropft.
2) 1 Tropfen 20%iger Albumin-Lösung wird zugegeben.
3) Eine stecknadelkopfgroße Menge einer 10%igen Suspension einmal gewaschener Erythrocyten wird mit der Serum-Albumin-Mischung verrührt.
4) 45 Minuten Inkubation in einer feuchten Kammer bei 37°C unter gleichmäßigem Schaukeln.
5) Makroskopische und mikroskopische Ablesung.

5. Titerbestimmung

Von jedem Serum wurde eine geometrische Verdünnungsreihe nach folgender Methode hergestellt:

1) In alle Röhrchen der Reihe werden 0,1 ml 0,9%ige NaCl-Lösung pipettiert.
2) In das erste Röhrchen (Verdünnungsstufe 1:2) wird 0,1 ml des zu untersuchenden Serums gefüllt und mit der NaCl-Lösung gemischt.
3) Durch Überpipettieren von jeweils 0,1 ml des Serum - NaCl-Lösungs - Gemischs in das nächste Röhrchen wird eine geometrische Verdünnungsreihe mit 0,1 ml Serumverdünnung pro Verdünnungsstufe hergestellt.

Anschließend wird der Dreistufen-Test wie oben beschrieben durchgeführt mit einer geringfügigen Abweichung, die unter Punkt 7. (Bestimmung der Globulinspezifität) beschrieben wird.

6. Bromelintest

Die Bromelinteste wurden nach folgender Methode ausgeführt:

1) 2 Tropfen des zu untersuchenden Serums werden in ein Röhrchen getropft.
2) Zugabe von 1 Tropfen einer 2-5%igen Suspension einmal gewaschener Erythrocyten.
3) Zugabe von 2 Tropfen gebrauchsfertiger Bromelin-Lösung [1].
4) 15 Minuten Inkubation bei Raumtemperatur.
5) 1 Minute Zentrifugation bei 1.000 U/min, anschließend makroskopische und mikroskopische Ablesung.

7. Bestimmung der Globulinspezifität mittels monospezifischer Anti-IgG- und Anti-IgM-Seren

Aussagen über die Globulinspezifität eines Antikörpers lassen sich bereits auf Grund der Kenntnis seines serologischen Verhaltens machen. So wird von einem Serum, das in der 1. Stufe (NaCl-Milieu, Raumtemperatur) reagiert, angenommen, daß es sich um einen kompletten Antikörper handelt, der der IgM-Fraktion angehört. Falls eine positive Reaktion jedoch nur in der 3. Stufe (indirekter Coombs-Test) und nicht in der 1. Stufe auftritt, so kann man davon ausgehen, daß es sich um einen inkompletten Antikörper mit IgG-Spezifität handelt. Treten jedoch Agglutinate in der 1. und der 3. Stufe des Dreistufen-Tests auf (wie es in der Mehrzahl der untersuchten Anti-Lewis-

---

[1] Bromelin MT 6, Fa. Molter GmbH, Heidelberg

Seren der Fall war), so ist die Klärung der Globulinspezifität nicht mehr allein aus dem Verhalten im Dreistufen-Test möglich, da IgM-Antikörper u.U. auch noch im Coombs-Test nachgewiesen werden können, andererseits aber nicht sicher ist, ob nicht zusätzlich ein IgG-Anteil vorhanden ist, der nur in der 3. Stufe reagiert.

In Voruntersuchungen wurde bei einem Anti-Le^a-Serum, das in allen drei Stufen positiv reagierte (Nr. 61, P.R.), der serologische Antikörpernachweis wie oben beschrieben durchgeführt mit dem einzigen Unterschied, daß nach dem dreimaligen Waschen statt Anti-Human-Gamma-Globulin in getrennten Ansätzen 1 Tropfen Anti-IgG-[1] bzw. 1 Tropfen Anti-IgM-Serum[2] zugegeben wurde. In beiden Fällen ergaben sich +++ Agglutinate. Um die Aussagekraft dieser Resultate zu prüfen, war vorher nach dem dreimaligen Waschen, jedoch vor Zugabe der Anti-IgG- bzw. Anti-IgM-Seren bereits eine Ablesung nach einminütiger Zentrifugation bei 1.000 U/min erfolgt; hierbei ergaben sich ++ Agglutinate. Für die Entstehung dieser positiven Resultate sind wahrscheinlich IgM-Antikörper verantwortlich zu machen, die trotz der für sie ungünstigen Bedingungen (45 Minuten Inkubation bei 37°C und Albuminzusatz) offenbar bis in die 3. Stufe "verschleppt" worden sind und hier bereits ohne Zusatz von Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren zu einer Agglutination geführt haben. Diese Agglutinate sind durch Zugabe von Anti-IgG-Serum wie auch von Anti-IgM-Serum deutlich verstärkt worden, so daß man davon ausgehen kann, daß es sich im vorliegenden Fall um einen Mischantikörper mit IgG- als auch IgM-Anteil handelte.

---

[1] Anti-Human-IgG, Charge-Nr. 30 0918, Deutsche Schwab Reagenzien

[2] Anti-Human-IgM, Charge-Nr. 30 1109, Deutsche Schwab Reagenzien

Um die Aussagekraft dieser Resultate zu erhöhen, wurde im folgenden das Serum vor Ansatz des Dreistufen-Tests so weit verdünnt, bis die positiven Ergebnisse vor Zugabe der monospezifischen Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren verschwunden waren und dann in diesen Verdünnungsstufen Anti-IgG- bzw. Anti-IgM-Serum zugesetzt. Die Ergebnisse dieses Vorgehens sind in der folgenden Tabelle dargestellt:

Tab. 2.1: Serologisches Verhalten des Anti-Le^a-Serums Nr. 61 bei Prüfung mit Hilfe monospezifischer Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren.

Serum	61, P.R.				Anti-Le^a		
Erythrocyten	Le(a+b-)				Le(a-b+)		
	I	III			I	III	
		-	IgG	IgM		-	AHG
1: 2	+++	++	+++	+++	-	-	-
1: 4	++	-	++	++	-	-	-
1: 8	+	-	++	-	-	-	-
1:16	+	-	+	-	-	-	-
1:32	-	-	+	-	-	-	-

Dabei zeigt sich, daß bei einer Verdünnung von 1:4 die positiven Resultate ohne Zugabe von Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren (-) in der Coombs-Phase verschwunden sind, nach Zugabe von Anti-IgG-Serum jedoch Agglutinate bis zu einer Verdünnung von 1:32 auftreten. In einem derartigen Fall, in dem ein Ansatz in der jeweiligen Verdünnungsstufe ohne Zugabe von Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren zunächst negativ war und erst durch einen Tropfen Anti-IgG-Serum positiv wurde, sahen wir das Vorliegen eines IgG-Antikörpers als gesichert an.

Wie aus der obigen Tabelle ersichtlich ist, lag der mit

dieser Methode festgestellte IgM-Titer um drei Verdünnungsstufen niedriger als der IgG-Titer. Wie im Kapitel "Ergebnisse" noch gezeigt werden wird, war es in vielen Fällen sogar überhaupt nicht möglich, in der ersten ohne Zugabe von Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren negativen Verdünnungsstufe mit einem Tropfen Anti-IgM-Serum eine Agglutination zu erreichen, obwohl das Serum im Kochsalz-Milieu reagiert hatte. Dies kann entweder dadurch erklärt werden, daß der IgM-Anteil des Antikörpers sehr gering war, zum anderen könnte aber auch das Anti-IgM-Serum zu schwach gewesen sein. Sicher ist jedoch, daß IgG- und IgM-Titer bei der hier beschriebenen Methodik nicht miteinander vergleichbar sind.

In der Praxis der Bestimmung der Globulinspezifität wurde nun so verfahren, daß bereits während der vorangehenden Titeruntersuchung diejenige Verdünnungsstufe festgestellt wurde, die als erste ohne Zugabe von Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren negativ blieb. In dieser Verdünnung wurde darauf das Serum erneut angesetzt (je ein IgG- und ein IgM-Ansatz); es wurde der serologische Antikörper-Nachweis wie oben beschrieben durchgeführt, nach dem dreimaligen Waschen und einminütiger Zentrifugation bei 1.000 U/min nochmals die Negativität des Ansatzes kontrolliert und dann ein Tropfen Anti-IgG- bzw. Anti-IgM-Serum zugegeben.

Die Frage der Spezifität der benützten Seren war schwierig zu klären. Nach den von uns durchgeführten Untersuchungen scheint das Anti-IgM-Serum jedoch weitgehend spezifisch zu sein. Es reagierte weder mit einem Anti-Kell-Testserum der Industrie [1] noch mit einem Anti-D-Serum einer Patientin, das im Dreistufen-Test nur in der Coombs-Phase positiv war. Umgekehrt ergaben sich bei einem Patientenserum der Spezifität Anti-D + Anti-C, das in der 1. und in der 3. Stufe reagierte,

---

[1] Anti-Kell-Testserum, Fa. ASID Bonz & Sohn GmbH

mit dem Anti-IgM-Serum deutliche Agglutinate. Die Ergebnisse sind im folgenden zusammengefaßt:

Tab. 2.2: Serologisches Verhalten eines Anti-Kell-Serums (Industrie) bei Prüfung mit Hilfe monospezifischer Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren.

Serum	Anti-Kell							
Erythrocyten	K+				K-			
	I	III			I	III		
		IgG	IgM	NaCl		IgG	IgM	NaCl
	-	++	-	-	-	-	-	-

Tab. 2.3: Serologisches Verhalten eines Anti-D-Serums (Patientin) bei Prüfung mit Hilfe monospezifischer Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren.

Serum	Anti-D							
Erythrocyten	Rh+				rh-			
	I	III			I	III		
		IgG	IgM	NaCl		IgG	IgM	NaCl
	-	+++	-	-	-	-	-	-

Tab. 2.4: Serologisches Verhalten eines Patientenserums der Spezifität Anti-D + Anti-C bei Prüfung mit Hilfe monospezifischer Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren.

Serum	Anti-D + Anti C							
Erythrocyten	Rh+				rh-			
	I	III			I	III		
		IgG	IgM	NaCl		IgG	IgM	NaCl
	++	+++	+++	-	-	-	-	-

Auf eine Überprüfung der Spezifität des Anti-IgG-Serums mußte verzichtet werden, da uns kein Serum zur Verfügung stand, von dem man hätte annehmen können, daß es einen

reinen IgM-Antikörper enthielt. Jedoch muß die Annahme, der positive Ausfall einer Reaktion mit dem Anti-IgG-Serum beruhe auf einem etwaigen Anti-IgM-Anteil dieses Serums, zumindest unwahrscheinlich erscheinen, wenn gleichzeitig ein von derselben Firma hergestelltes und als Anti-IgM deklariertes Serum bei dem betreffenden Antikörper nur schwache oder sogar negative Resultate zeigt.

8. Untersuchung der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften während eines Zeitraums von drei Wochen

Bei Blutspendern der Gruppe O wurde jeweils am Tag der Abnahme die Lewis-Blutgruppe mit Hilfe von Anti-Le^a- und Anti-Le^b-Testseren nach der oben beschriebenen Methode bestimmt. Auf diese Weise wurden zehn Le(a+b-) und zehn Le(a-b+) Personen ermittelt, deren ACD-Blut vom Zeitpunkt der Abnahme an über einen Zeitraum von drei Wochen bei 4^oC unter denselben Bedingungen wie normales Konservenblut gelagert wurde. Jeweils am 1., 8. und 22. Tag nach Abnahme wurde der Titer dieser Erythrocyten gegen entsprechende Anti-Lewis-Seren festgestellt.

Als Anti-Le^a-Serum diente das Serum Nr. 61 (P.R.), als Anti-Le^b-Serum das Serum Nr. 56 (P.D.), die beide in allen drei Stufen ausreichend stark reagierten. Zu Beginn des dreiwöchigen Testprogramms wurden von beiden Seren geometrische Verdünnungsreihen hergestellt, die bei -20^oC gelagert und zu jeder Bestimmung wieder aufgetaut wurden.

Mit Serum und Erythrocyten wurden Dreistufen-Teste wie oben beschrieben durchgeführt.

9. Statistische Methoden

a) Der Chi-Quadrat (χ^2) Test (196)

Zur statistischen Prüfung der Häufigkeitsunterschiede der ABO-Blutgruppen bei Lewis-Antikörper-Trägern und Normalpersonen einer Vergleichsgruppe wurde der χ^2-Test verwendet:

$$\chi^2 = \frac{(x_2 - \bar{p}n_2)^2 \, (n_1 + n_2)}{n_1 \, n_2 \, \bar{p} \, \bar{q}}$$

mit $\bar{p} = \frac{x_1 + x_2}{n_1 + n_2}$

und $\bar{q} = 1 - \bar{p}$.

Erklärung der Symbole:

n_1: Anzahl aller Vergleichspersonen.
n_2: Anzahl aller Antikörper-Träger ohne Rücksicht auf ihre Blutgruppe.
x_1: Anzahl der Träger einer bestimmten Blutgruppe unter den Vergleichspersonen.
x_2: Anzahl der Träger einer bestimmten Blutgruppe unter den Antikörper-Trägern.

b) Das geometrische Mittel

Zur Berechnung der mittleren Titerwerte wurde nicht das arithmetische, sondern das geometrische Mittel benutzt:

$$\bar{x} = \sqrt[n]{x_1 \cdot x_2 \cdot \ \cdots \ \cdot x_n} \ .$$

Reagierte ein Serum selbst im unverdünnten Zustand nicht (-), so wurde dieser Befund mit 1 : 1/2 (binärer Logarithmus +1) gewertet.

c) Der t-Test (84)

Bei der Gegenüberstellung der Titerwerte aus zwei Gruppen (z.B. männlichen und weiblichen Probanden) handelt es sich um einen Vergleich der Mittelwerte zweier unverbundener Stichproben. Hierzu eignet sich am besten der t-Test mit dem Prüfmaß

$$t = \sqrt{\frac{n_1 \, n_2 \, (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}} \cdot \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{s_1^2 \, (n_1 - 1) + s_2^2 \, (n_2 - 1)}}$$

mit $n_1 + n_2 - 2$ Freiheitsgraden.

Erklärung der Symbole:

n_1: Anzahl der Meßwerte in der ersten Gruppe.
n_2: Anzahl der Meßwerte in der zweiten Gruppe.
$\bar{x}_1$: Geometrisches Mittel der Meßwerte in der ersten Gruppe.
$\bar{x}_2$: Geometrisches Mittel der Meßwerte in der zweiten Gruppe.
s_1: Standardabweichung der Meßwerte in der ersten Gruppe.
s_2: Standardabweichung der Meßwerte in der zweiten Gruppe.

Da der t-Test nur angewendet werden kann, wenn die beobachteten Meßwerte einer Normalverteilung folgen, dürfen im vorliegenden Fall nicht die Titerwerte direkt eingesetzt werden, sondern es muß mit den binären Logarithmen gerechnet werden. Insofern beziehen sich sämtliche Aussagen zur Signifikanz von Titerunterschieden strenggenommen auf die Differenzen der Mittel der Zweierlogarithmen der Titerwerte. Man kann jedoch davon ausgehen, daß sich auch die Mittelwerte der Titer selbst signifikant voneinander unterscheiden, wenn dies für die Logarithmen bewiesen worden ist.

d) Signifikanzschranken

Die Signifikanzschranken für die nach dem χ^2-Test oder nach dem t-Test berechneten Werte wurden den Geigy-Tabellen (46) entnommen. Dabei wurde ein Signifikanzniveau von

$p < 0{,}05$ als signifikant,
$p < 0{,}01$ als signifikant und
$p < 0{,}001$ als hochsignifikant gewertet.

III. ERGEBNISSE

A. BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE

1. Lewis-Antikörper und Lewis-Antigene

Betrachtet man die Lewis-Blutgruppen der Antikörper-Träger in dem von uns untersuchten Kollektiv, so fällt ein starkes Überwiegen der Gruppe Le(a-b-) auf. Von den 53 Anti-Le^a-Trägern besaß nur eine Person die Blutgruppe Le(a-b+), alle anderen die Gruppe Le(a-b-). Unter den 8 Anti-Le^b-Trägern fanden sich 2 Le(a+b-) und 6 Le(a-b-) Personen.

Tab. 3.1: Verteilung der Lewis-Blutgruppen bei den untersuchten Anti-Le^a- und Anti-Le^b-Antikörper-Trägern.

Anti-Le^a	n	%
Le(a+b-)	entfällt	-
Le(a-b+)	1	1,89
Le(a-b-)	52	98,11
Gesamt	53	100,00

Anti-Le^b	n	%
Le(a-b+)	entfällt	-
Le(a+b-)	2	25,00
Le(a-b-)	6	75,00
Gesamt	8	100,00

2. Lewis-Antikörper und ABO-Blutgruppe

Besonders interessant ist die Verteilung der ABO-Blutgruppen unter den Trägern von Lewis-Antikörpern. Von den 195 in der Tübinger Blutzentrale registrierten Personen war in 179 Fällen die ABO-Blutgruppe zu ermitteln. Bei ihnen wurden die Häufigkeiten für die einzelnen Blutgruppen berechnet und mit den Werten verglichen, die Brockmüller (28)

in seiner 39.031 Normalpersonen umfassenden Untersuchung für den Tübinger Raum (im folgenden meist "Normalwerte" genannt) angibt.

Das augenfälligste Ergebnis dieses Vergleichs (siehe Tabelle 4.5) besteht darin, daß die Lewis-Antikörper-Träger mit 19% einen gegenüber dem Normalwert von 42% hochsignifikant erniedrigten O-Anteil haben. Umgekehrt ist der Anteil der Personen der Blutgruppe A mit 58% gegenüber 43% hochsignifikant erhöht. Die Werte für B und AB sind nur geringfügig erhöht.

Wertet man die Blutgruppen der Antikörper-Träger getrennt nach Anti-Le^a und Anti-Le^b aus, so ergeben sich interessante Unterschiede: Während sich die Ergebnisse bei Anti-Le^a (siehe Tabelle 4.6) nicht wesentlich von den oben dargestellten unterscheiden (verringerter O-Anteil, erhöhter A-Anteil), zeigt sich bei den Anti-Le^b-Trägern (siehe Tabelle 4.7) mit 40% ein extrem hoher B-Anteil (Normalwert: 11%, $p < 0{,}001$; Anti-Le^a: 12%), der somit allein für den leicht erhöhten B-Anteil (16%) bei der Gesamtheit der Antikörper-Träger verantwortlich zu sein scheint. Erstaunlich ist weiterhin, daß es unter sämtlichen Anti-Le^b-Trägern (n=25), die seit Beginn der Registrierung in der Tübinger Blutzentrale vor zehn Jahren erfaßt wurden, keinen einzigen gab, der die Blutgruppe O trug.

Bei 119 Personen lag eine A-Untergruppen-Bestimmung vor, so daß auch die Häufigkeiten für die Gruppen A_1, A_2, A_1B und A_2B berechnet werden konnten; die entsprechenden Daten finden sich in den Tabellen 4.8 - 4.10. Die charakteristische Verminderung des O-Anteil verbunden mit einer Erhöhung des A_1-Anteils (bei Anti-Le^a) bzw. des B-Anteils (bei Anti-Le^b) konnte auch hier festgestellt werden. Abweichungen in der Häufigkeit der A_2-Blutgruppe gegenüber

den Normalwerten ließen sich statistisch nicht sichern, auch nicht bei den Anti-Le^b-Trägern, obwohl sich unter ihnen keine einzige Person der Blutgruppen A_2 oder A_2B fand.

Alle diese Befunde ließen sich in dem kleineren Kollektiv der 61 selbst untersuchten Seren bestätigen. Sie stimmten im wesentlichen mit den auf Grund der Angaben auf den Karteikarten erstellten Daten für die 175 Antikörper überein (siehe Tabellen 4.11 - 4.13).

3. Dreistufen-Teste

Die Ergebnisse der serologischen Antikörper-Untersuchung im Dreistufen-Test finden sich im tabellarischen Anhang in Tabelle 4.14.
Von den insgesamt untersuchten 80 Anti-Lewis-Seren war in 19 Fällen kein Antikörper mehr nachweisbar. Die übrigen 61 Seren (53 Anti-Le^a und 8 Anti-Le^b) können nach ihrem Verhalten im Dreistufen-Test in drei Gruppen unterteilt werden:

(1) Die große Mehrzahl, nämlich fast 3/4 aller Seren (45) reagierten in allen drei Stufen positiv,
(2) 13 Seren reagierten nur in der 1. und 3. Stufe,
(3) 3 Seren waren nur im indirekten Coombs-Test nachweisbar.

Zwei der Anti-Le^a-Seren (Nr. 50, F.A. und Nr. 61, P.R.) zeigten so starke Reaktionen mit Le(a-b+) Erythrocyten bei negativer Kontrolle mit Le(a-b-) Zellen, daß sie als Anti-Le^a + Anti-Le^b eingestuft werden können; ihr Anti-Le^b-Anteil war nur in der 1. Stufe (Kochsalz-Milieu) nachweisbar. Sechs weitere Seren reagierten ebenfalls in der 1. Stufe mit Le(a-b+) Erythrocyten, jedoch waren die Aggluti-

nate so schwach, daß wir in diesen Fällen keine Mischantikörper Anti-Le^a + Anti-Le^b annehmen wollen. Es handelte sich ausnahmslos um starke Anti-Le^a-Seren (1. Stufe in zwei Fällen ++ und in den restlichen 4 Fällen +++).

Tab. 3.2: Zusammenfassung der Ergebnisse der Dreistufen-Teste.

I	II	III	n	%
+	+	+	45	73,77
+	-	+	13	21,31
-	-	+	3	4,92
Gesamt			61	100,00

4. Hochprotein-Slide-Schaukel-Teste

Bei allen 13 Seren, die zwar in der 1. und 3. Stufe, nicht aber im Albumin-Milieu reagierten, wurde die empfindlichere Methode des Hochprotein-Slide-Schaukel-Tests (HSST) angewendet. Wie aus Tabelle 4.15 hervorgeht, gelang es in vier Fällen mit der Methode des Hochprotein-Slide-Schaukel-Tests, ein positives Resultat bei einem Serum zu erzielen, das vorher nicht in der 2. Stufe reagiert hatte. Die restlichen neun Seren blieben auch im Hochprotein-Slide-Schaukel-Test negativ.

Tab. 3.3: Zusammenfassung der Ergebnisse der Hochprotein-Slide-Schaukel-Teste.

I	II		III	n	%
	normal	HSST			
+	-	+	+	4	30,77
+	-	-	+	9	69,23
Gesamt				13	100,00

5. Titerbestimmungen

Die Ergebnisse der Titerbestimmung der Seren finden sich im tabellarischen Anhang in Tabelle 4.16.

a) Unterschiede zwischen 1., 2. und 3. Stufe

Vergleicht man die Titerwerte der 1., 2. und 3. Stufe, so kommt man zu dem Ergebnis, daß bei 54 der 61 Seren die Werte in der Coombs-Phase höher lagen als in den anderen Stufen; in den restlichen sieben Fällen waren sie gleich hoch wie der Wert der 1. oder 2. Stufe. Dagegen wurde kein Serum beobachtet, das in der 3. Stufe einen niedrigeren Titer aufwies als in den anderen Stufen.

Tab. 3.4: Unterschiede der Titerstärke in der 3. Stufe gegenüber der 1. und 2. Stufe.

	n	%
III > I und II	54	88,52
III = I oder II	7	11,48
III < I oder II	0	0,00
Gesamt	61	100,00

Der indirekte Coombs-Test erwies sich somit eindeutig als die empfindlichste Methode zum Nachweis von Lewis-Antikörpern. Bei ihm lagen die Titer meist um eine Stufe höher als im Kochsalz-Milieu und um zwei Stufen höher als im Konglutinin-Milieu (siehe Tabelle 4.17).

Während die Überlegenheit des Coombs-Tests klar ersichtlich ist, treten die Unterschiede zwischen 1. und 2. Stufe nicht so deutlich zutage: Bei 24 Seren waren die Titer in beiden Stufen gleich hoch, 11 mal lag der Wert in der Kon-

glutinin-Phase höher, 26 mal aber im Kochsalz-Milieu.

Tab. 3.5: Unterschiede der Titerstärke zwischen 1. und 2. Stufe.

	n	%	Titerdifferenz 1 Stufe	2 Stufen
I = II	24	39,34	-	-
I > II	26	42,62	21	5
I < II	11	18,03	11	0
Gesamt	61	100,00		

Die 1. Stufe ist also etwas empfindlicher als die 2. Stufe. Auf Grund der vorliegenden Untersuchungen gilt somit für die Empfindlichkeit beim Nachweis von Lewis-Antikörpern die Reihenfolge: 3. Stufe - 1. Stufe - 2. Stufe.

Zum gleichen Ergebnis kommt man, wenn man die mittleren sowie die maximalen und minimalen Titer für die einzelnen Stufen berechnet (Tabelle 4.18). Die höchsten Titer-Mittelwerte wurden in der 3. Stufe erreicht (1 : 6,98), es folgen die 1. Stufe (1 : 2,32) und die 2. Stufe (1 : 1,85).

Eine Zusammenstellung der Häufigkeiten, mit denen die einzelnen Titer in den verschiedenen Stufen vertreten sind, findet sich in Tabelle 4.19. Dabei zeigt sich nicht nur eine Betonung der hohen Titer in der 3. Stufe gegenüber den anderen Stufen, sondern auch eine große Streubreite von acht Titerstufen in der Coombs-Phase gegenüber sieben Stufen in der Kochsalz-Phase und sechs Stufen in der Albumin-Phase. Die am häufigsten vertretene Titerstufe ist in der 1. Stufe 1:2, in der 2. Stufe - und in der 3. Stufe 1:8.

b) Unterschiede zwischen Anti-Le^a- und Anti-Le^b-Seren

Beim Vergleich der Titerwerte bei beiden Spezifitäten ließen

sich einige Unterschiede feststellen. Es wurden zunächst die mittleren sowie die maximalen und minimalen Titer getrennt nach Anti-Le^a und Anti-Le^b in den einzelnen Stufen berechnet (siehe Tabelle 4.20) und weiterhin die Häufigkeiten zusammengestellt, mit denen die einzelnen Titerstufen bei den beiden Antikörper-Spezifitäten auftraten (siehe Tabelle 4.22). Sowohl die erreichten Maximaltiter als auch die mittleren Titer lagen bei den Anti-Le^a-Seren über denen für Anti-Le^b-Seren, jedoch waren diese Unterschiede wegen der geringen Zahl der uns zur Verfügung stehenden Anti-Le^b-Seren (acht) statistisch nicht zu sichern (siehe Tabelle 4.21).

c) Unterschiede zwischen männlichen und weiblichen Probanden

Wir haben weiterhin die Seren getrennt nach männlichen und weiblichen Probanden untersucht und fanden dabei nur geringfügige Unterschiede in den Titerstärken (siehe Tabelle 4.23 und 4.24). Obwohl die Häufigkeitsverteilung (siehe Tabelle 4.25) ein Überwiegen der hohen Titerwerte bei den Männern zeigt, waren die mittleren Titer nicht signifikant voneinander unterschieden.

d) Unterschiede zwischen Patienten und Schwangeren

Es wurde ferner untersucht, ob sich beim Vergleich der Gruppe der Patienten und der der Schwangeren wesentliche Unterschiede in der Titerstärke ergaben. Tatsächlich fanden wir bei den Schwangeren niedrigere Maximal- und Durchschnitts-Titer als bei den Patienten, wobei sich die Unterschiede in der 3. Stufe auch als statistisch signifikant ($p<0,05$) erwiesen (siehe Tabelle 4.26 und 4.27). Auch die Häufigkeits-

verteilung (Tabelle 4.28) zeigt eine Linksverschiebung zu den niedrigen Titerwerten in der Gruppe der Schwangeren.

e) Zusammenhänge mit dem Alter der Probanden

Zur Klärung der Frage, ob die Antikörper-Titer mit dem Alter zunehmen oder nicht, wurden die mittleren Titer getrennt für die Altersgruppen 0-20 Jahre, 21-40 Jahre, 41-60 Jahre und 61-80 Jahre berechnet (siehe Tabelle 4.29). Diese Daten zeigen eindeutig, daß in unserem Material keine Abhängigkeit des Titers vom Alter des Patienten nachweisbar war.

6. Bromelinteste

Die Ergebnisse der Bromelinteste sind im tabellarischen Anhang in Tabelle 4.14 aufgeführt.

a) Bromelinteste bei positivem Dreistufen-Test

Geht man von den 61 Seren aus, die zumindest in einer Stufe des Dreistufen-Tests positiv reagierten und zählt die beiden Anti-Le^b-Anteile der Anti-Le^a-Seren Nr. 50 und Nr. 61 hinzu, so kommt man zu 63 Antikörpern, die mit der Methode des Dreistufen-Tests nebst Titerbestimmung nachgewiesen worden waren. Von diesen 63 Seren waren jedoch im Bromelintest nur 43 (68%) positiv, während fast 1/3, nämlich 20 Seren negativ blieben (falschnegative Ergebnisse).

Tab. 3.6: Zusammenfassung der Ergebnisse der Bromelinteste I (positiver und falschnegativer Ausfall).

Antikörper	Bromelintest				Summe	
	positiv		falschnegativ			
	n	%	n	%	n	%
Anti-Le^a	34	64,15	19	35,85	53	100,00
Anti-Le^b	8	100,00	0	0,00	8	100,00
Anti-Le^a+ Anti-Le^b	1	50,00	1	50,00	2	100,00
Gesamt	43	68,25	20	31,75	63	100,00

Um zu klären, ob der negative Ausfall eines Bromelintests in einem Zusammenhang mit der Titerstärke des betreffenden Serums steht, wurden die maximalen und minimalen bzw. die mittleren Titer getrennt nach Seren mit positivem und negativem Bromelintest berechnet (Tabelle 4.30).

Das Ergebnis ist eindeutig: Diejenigen Seren, die im Bromelintest negativ waren, hatten auch bei der Titerbestimmung die niedrigsten Werte gezeigt; es handelte sich also offensichtlich um besonders schwache Antikörper. Umgekehrt wiesen die Seren mit positivem Bromelintest erheblich höhere Antikörper-Titer auf. Mit Hilfe des t-Tests ließen sich die Differenzen zwischen den entsprechenden Mittelwerten statistisch sichern, und zwar für die 2. und 3. Stufe auf einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ (= signifikant), und für die 1. Stufe sogar von $p < 0,001$ (= hochsignifikant) (siehe Tabelle 4.31). Vergleiche auch Tabelle 4.32.

b) Bromelinteste bei negativem Dreistufen-Test

Wie im vorausgehenden Kapitel gezeigt, war der Bromelintest bei unseren Untersuchungen nicht in der Lage, alle Lewis-Antikörper nachzuweisen, vielmehr gab es in über 30% falschnegative Ergebnisse. Daneben neigte der Bromelintest nach unseren Erfahrungen auch zu falschpositiven Ergebnissen:

Bei 15 Anti-Le^a-Seren ergaben sich positive Bromelinteste mit Le(a-b+) Erythrocyten, wobei jedoch in einem Fall (Serum Nr. 61, P.R.) der positive Ausfall auf den Anti-Le^b-Anteil zurückzuführen ist. Um auszuschließen, daß die übrigen 14 Seren eventuell auch schwache Anti-Le^b-Antikörper besitzen, wurde der Bromelintest stets mit Le(a-b-) Erythrocyten wiederholt, doch bei allen Seren ergaben sich auch hier positive Resultate, die somit eindeutig als falschpositiv anzusehen sind. Weiterhin gab es drei falschpositive Bromelinteste unter den Anti-Le^b-Seren (positive Reaktion mit Le(a+b-) und Le(a-b-) Erythrocyten).

Tab. 3.7: Zusammenfassung der Ergebnisse der Bromelinteste II (falschpositiver und negativer Ausfall).

Antikörper	Bromelintest				Summe	
	falschpositiv		negativ			
	n	%	n	%	n	%
Anti-Le^a	14	26,42	39	73,58	53	100,00
Anti-Le^b	3	37,50	5	62,50	8	100,00
Gesamt	17	27,87	44	72,13	61	100,00

Insgesamt waren somit bei allen untersuchten Anti-Lewis-Seren in den negativen Kontrollen 17 (28%) falschpositive und nur 44 (72%) negative Bromelinteste zu verzeichnen. (Die beiden Anti-Le^a + Anti-Le^b-Seren wurden ebenfalls als negativ eingestuft, weil die Kontrolle mit Le(a-b-) Erythrocyten negativ war.)

Es lag nun die Vermutung nahe, daß in ähnlicher Weise wie bei dem bevorzugten Auftreten falschnegativer Ergebnisse bei schwachen Antikörpern falschpositive Bromelinteste gehäuft bei besonders hochtitrigen Seren zu finden sind. Wie die Tabellen 4.33 und 4.34 zeigen, war dies jedoch keines-

wegs der Fall:

Die Titerwerte bei den falschpositiven Bromelintesten liegen nur ganz geringfügig über denen der Vergleichsgruppe. Die Unterschiede sind eindeutig nicht signifikant. Auch bei der Häufigkeit, mit der die einzelnen Titerstufen in beiden Gruppen vertreten waren, ließen sich keine wesentlichen Unterschiede feststellen (Tabelle 4.35).

7. IgG/IgM-Bestimmungen

In Tabelle 4.16 sind die Ergebnisse der Bestimmung der Globulinspezifität aufgeführt, wobei jeweils mit angegeben ist, in welcher Verdünnungsstufe die Bestimmung durchgeführt wurde. Zur Kennzeichnung der Ergebnisse wurden lediglich die Symbole + und - verwendet.

Das wichtigste Ergebnis unserer Untersuchungen ergab sich bei der Bestimmung der IgG-Globuline: Bei allen 61 Seren (100%) war ein IgG-Antikörper entweder allein oder in Verbindung mit einem IgM-Antikörper nachweisbar. Das bedeutet umgekehrt, daß wir reine IgM-Antikörper in keinem Fall nachweisen konnten.

Weniger eindeutig sind die Ergebnisse der IgM-Globulinbestimmung zu beurteilen. Hier waren vier Gruppen zu unterscheiden:

1. In mehr als der Hälfte der Fälle, nämlich bei 35 Seren, war außer dem IgG-Antikörper auch ein IgM-Anteil nachweisbar; hierbei handelte es sich also eindeutig um IgG/IgM-Mischantikörper.
2. Bei 11 Seren war aus methodischen Gründen eine IgM-Bestimmung nicht durchführbar. In der jeweiligen Verdünnungs-

stufe trat keine Agglutination mit Anti-IgM-Serum ein, die Untersuchung des unverdünnten Serums (1:1), die die Voraussetzung dafür gewesen wäre, von einem zweifelsfrei negativen IgM-Befund zu sprechen, war jedoch aus Gründen, die im Kapitel "Material und Methoden" dargestellt sind (Agglutinate bereits vor Zugabe von Anti-Human-Gamma-Globulin-Seren), nicht möglich.
Da diese Seren jedoch im Kochsalz-Milieu reagierten, müssen sie wohl einen IgM-Anteil besitzen.

3. Bei 12 Seren, die ebenfalls in der 1. Stufe positiv waren, war mit dem verwendeten Anti-IgM-Serum keine Agglutination zu erreichen, obwohl es möglich war, diese Seren in unverdünntem Zustand zu prüfen. Auch eine Modifikation der Technik, nämlich eine 60 minütige Inkubation bei Raumtemperatur mit anschließender Durchführung des Coombs-Tests (also ohne die für IgM-Antikörper nicht optimale 45 minütige Inkubation bei 37°C) brachte keine positiven Resultate.
Dennoch müssen auch diese Seren auf Grund der Ergebnisse des Dreistufen-Tests als IgM-Antikörper angesehen werden.

Alle unter Punkt 1. bis 3. aufgeführten 58 Seren (das sind 95% der Gesamtheit) enthielten somit IgG/IgM-Mischantikörper.

4. Lediglich 3 Seren (5%) enthielten reine IgG-Antikörper. Ihr IgM-Befund war negativ, und beim serologischen Antikörper-Nachweis reagierten sie nur im indirekten Coombs-Test.

Tab. 3.8: Zusammenfassung der Ergebnisse der Bestimmung der Globulinspezifität.

Antikörper	IgG	IgM	I. Stufe	n	%	n	%
IgG/IgM-Ak.	+	+	+	35	57,38		
?	+		+	11	18,03	58	95,08
?	+	-	+	12	19,67		
IgG-Ak.	+	-	-	3	4,92	3	4,92
IgM-Ak.	-	+	+	0	0,00		
Gesamt				61	100,00	61	100,00

Es bestand nun der Verdacht, daß es sich bei den Seren mit negativem IgM-Befund um besonders schwache Antikörper handelte, bei denen das Anti-IgM-Serum eventuell zu schwach war, um den IgM-Anteil nachzuweisen. Die entsprechenden Daten finden sich in Tabelle 4.36 - 4.38.

Unsere Vermutung bestätigte sich: Die Seren mit negativem IgM-Befund wiesen ganz erheblich niedrigere Titerwerte auf als die Seren mit nachgewiesenem IgM-Antikörper. Die Unterschiede erwiesen sich bei der statistischen Prüfung als hochsignifikant (2. und 3. Stufe) bzw. signifikant (1. Stufe).

8. Untersuchung der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften während eines Zeitraums von drei Wochen

Die Ergebnisse der Untersuchung der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften während einer dreiwöchigen Lagerung sind in Tabelle 4.39 zusammengefaßt.

a) Le(a+b-) Erythrocyten

Bei der Auswertung der in Tabelle 4.39 und 4.40 aufgeführten

Daten ergibt sich als wichtigstes Ergebnis, daß bei Le(a+b-) Erythrocyten während eines dreiwöchigen Lagerungszeitraums kein wesentlicher Abfall der Agglutinabilität festzustellen war. Der über alle zehn Erythrocytenproben und Stufen gemittelte Titerabfall lag bei einer halben Verdünnungsstufe in drei Wochen.

Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß das Verhalten in den drei Stufen des Dreistufen-Tests nicht einheitlich war (siehe Tabelle 4.41).

Vollkommen konstant blieben die Titer der Erythrocyten bei der Untersuchung im Kochsalz-Milieu (1. Stufe). Die mittlere Titerdifferenz betrug + 0,1 Stufen; sieben von zehn Proben blieben über 22 Tage titerkonstant, nur eine fiel um 1 Stufe ab.
Ganz ähnlich sieht das Ergebnis in der 2. Stufe aus:
Die mittlere Titerdifferenz lag bei + 0,3 Stufen; fünf Proben blieben titerkonstant, eine fiel um 1 Stufe ab.
Erstaunlicherweise stellten wir aber einen Abfall der Agglutinabilität der Erythrocyten im indirekten Coombs-Test fest, im Durchschnitt um 1,6 Stufen, in einem Fall sogar um 3 Stufen, nur eine Probe blieb während der drei Wochen titerkonstant. Die stärkste Abnahme der Agglutinabilität scheint sich dabei in den ersten acht Tagen der Lagerung zu vollziehen, denn die mittlere Titerdifferenz nach einer Woche beträgt bereits - 1,0 Stufen, während der Titer in den folgenden zwei Wochen zusammen nur noch um 0,6 Stufen abfallen.

Diese Ergebnisse beruhen auf der Untersuchung von zehn verschiedenen Erythrocytenproben, die untereinander eine Reihe von Unterschieden aufwiesen:

1. Unterschiede in der absoluten Agglutinationsstärke

So differierten beispielsweise die Ausgangstiter (Titer einen Tag nach Abnahme) zum Teil erheblich untereinander, obwohl sie mit ein und demselben Antiserum bestimmt wurden. Wie Tabelle 4.42 zeigt, lag die Schwankungsbreite bei 3 Stufen in der 1. Stufe bzw. 4 Titerstufen in der 2. und 3. Stufe. Es zeigte sich, daß die absolute Titerhöhe, die zu Anfang des Programms erreicht wurde, in keiner Weise mit der Konstanz der Titerwerte korreliert ist. So wiesen z.B. die titerstärksten Erythrocyten (Nr. 3: 1:8, 1:8, 1:64) einen stärkeren Titerabfall auf als die titerschwächsten Erythrocyten (Nr. 4: 1:2, -, 1:8)die auch nach drei Wochen noch sicher nachzuweisen waren.

2. Unterschiede in der Konstanz der Titerwerte (siehe Tabelle 4.43).

Auch blieben nicht alle Erythrocytenproben in ihrem Titer (über alle drei Stufen gemittelt) während des Beobachtungszeitraums konstant (Differenz $\pm$ 0,0); dies war nur bei zwei Proben der Fall. Vielmehr bewegten sich die Titerdifferenzen zwischen - 1,3 und + 0,3 Stufen (die Schwankungsbreite beträgt somit 1 Stufe).

b) Le(a-b+) Erythrocyten

Ein ganz anderes Bild ergibt sich bei der Auswertung der Befunde für die Le(a-b+) Erythrocyten. Bei ihnen ist im Gegensatz zu den Le(a+b-) Erythrocyten ein deutlicher Titerabfall festzustellen; keine der zehn Erythrocytenproben hatte nach drei Wochen noch den Ausgangstiter; der mittlere Titerabfall für alle Stufen betrug mehr als 1 Titerstufe.

Ein weiterer Unterschied zu den Le(a+b-) Erythrocyten bestand darin, daß der Titerabfall in allen Stufen in etwa gleich stark war (siehe Tabelle 4.44).

In der 1. Stufe war der Titerabfall am stärksten: Die mittlere Differenz betrug - 1,6 Stufen; keine der untersuchten Erythrocytenproben blieb während der drei Wochen titerkonstant, andererseits war mit - 3 Stufen (bei Probe Nr. 15) der stärkste Titerabfall überhaupt zu verzeichnen.
In der 2. Stufe blieben immerhin drei Proben titerkonstant, die restlichen fielen um 1 Stufe ab, der Durchschnitt betrug - 0,7 Stufen.
In der 3. Stufe war der Abfall wieder fast so hoch wie in der 1. Stufe (mittlerer Abfall - 1,3 Stufen), zwei Proben blieben titerkonstant.

Auch bei den Le(a-b+) Erythrocyten waren Unterschiede zwischen den einzelnen Proben festzustellen:

1. Unterschiede in der absoluten Agglutinationsstärke

Wie Tabelle 4.45 zeigt, waren die Schwankungsbreiten etwas geringer als bei den Le(a+b-) Erythrocyten, wenn auch die Relation zwischen den einzelnen Stufen ähnlich war: die 1. Stufe hatte die geringste Schwankungsbreite von nur 2 Stufen, die 2. Stufe wies eine Schwankung von 3 Stufen auf und die 3. Stufe von 4 Stufen.

2. Unterschiede in der Konstanz der Titerwerte

Aus Tabelle 4.46 geht hervor, daß die maximale Titerdifferenz nach drei Wochen - 1,7 Stufen betrug, die minimale dagegen - 0,7. Die Schwankungsbreite lag damit wie bei den Le(a+b-) Erythrocyten bei 1 Titerstufe.

9. Persistenz der Lewis-Antikörper

80 der in den letzten zehn Jahren in der Tübinger Blutzentrale aufgetretenen Lewis-Antikörper wurden in der vorliegenden Arbeit nachuntersucht. Dabei stellte sich heraus, daß nur bei 61 Seren (76%) noch ein Antikörper nachweisbar war, während 19 Seren (24%) negativ blieben.

Tab. 3.9: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Persistenz der Lewis-Antikörper.

	n	
Antikörper nicht mehr nachweisbar	19	23,75
Antikörper nachweisbar	61	76,25
Lewis-Antikörper gesamt	80	100,00

Genauere Nachforschungen ergaben, daß bei acht dieser Seren der Antikörper zum Zeitpunkt seiner Erfassung so schwach bzw. in seiner Spezifität so unsicher war, daß wir die Diagnose Lewis-Antikörper nicht als gesichert angesehen haben. Elf der Seren jedoch, bei denen jetzt kein Antikörper mehr nachweisbar war, waren bei ihrer Erfassung eindeutig als Lewis-Antikörper diagnostiziert worden.

Wir sind daher im folgenden von jenen 72 Seren ausgegangen, bei denen ein Lewis-Antikörper einmal mit Sicherheit nachgewiesen worden war. Unter ihnen fanden sich elf negative Seren (15%), von denen angenommen werden muß, daß sie ihre Antikörper-Aktivität im Laufe der Zeit eingebüßt haben.

Es war nun interessant zu untersuchen, aus welchen Jahren diese elf Seren stammen, um festzustellen, welche Zeit zwischen ihrer ersten Entdeckung und der Nachuntersuchung vergangen ist (Ergebnisse siehe Tabelle 4.47). Bei der Bewertung dieser Befunde muß berücksichtigt werden, daß die Resultate aus den Jahren 1967 bis 1969 wegen der geringen

Zahl von Seren (eins bzw. zwei pro Jahr) kaum zur Beurteilung der Persistenz der Antikörper herangezogen werden können. Von 1971/72 an jedoch ist ein deutlicher Abfall des Anteils der nicht mehr nachweisbaren Antikörper von 29% über 17% bis auf 0% (für 1975/76) festzustellen.

Dies spricht für einen Abfall der Lewis-Antikörper-Aktivität mit der Zeit. Weitaus klarer wird dieser Sachverhalt beim Vergleich der Titerwerte, die für die einzelnen Jahre berechnet wurden (Tabelle 4.48)(Abbildung 4.1). Die ersten Jahre wurden wegen der geringen Anzahl an Seren zu einem Vierjahres-Zeitraum zusammengefaßt, alle anderen Jahre zu Zweijahres-Zeiträumen.

Die Daten zeigen in allen Stufen ein einheitliches Bild: Die Titer sind um so niedriger, je mehr Jahre zwischen der Entdeckung des Antikörpers und seiner Nachuntersuchung im Jahre 1976 vergangen sind. Dabei ergeben sich nur geringe Unterschiede in der Agglutinitationsstärke der Seren, die aus den Jahren 1967 bis 1972 (also neun bis vier Jahre vor der Nachuntersuchung) stammen. Bei den Seren aus den folgenden Jahren ist dann jedoch ein starker Anstieg der Titerwerte festzustellen. Beispielsweise steigen die Titer in der 1. Stufe von 1971/72 an um etwa das Doppelte an bis zu den Seren aus den Jahren 1975/76, die die höchsten Titerwerte erreichten. Auch in der 2. und 3. Stufe läßt sich diese Charakteristik bestätigen.

10. Auswertung der Fragebögen zur Anamnese

Jede von uns angeschriebene Person wurde gebeten, einen Fragebogen zur Transfusions- und Schwangerschaftsanamnese auszufüllen und uns diesen zusammen mit der Blutprobe zuzuschicken. Von fünf der 85 Antikörper-Träger waren kei-

ne Angaben zu erhalten, fünf weitere Fragebögen stammten von Probanden, deren Seren wegen unklarer oder falsch bestimmter Antikörper eliminiert werden mußten, so daß wir schließlich bei 75 Personen über anamnestische Angaben verfügten.
Gefragt wurde

1) nach durchgeführten Transfusionen sowie nach dem Zeitpunkt dieser Transfusionen,
2) nach möglichen Transfusionsreaktionen und deren Symptomatik,
3) nach Schwangerschaften, die nach der Entdeckung des Antikörpers eingetreten waren,
4) nach dem Verlauf der Schwangerschaften (auch vor Entdeckung des Antikörpers), insbesondere nach Abort, Frühgeburt und Erythroblastose.

Bei der Auswertung der Fragebögen kamen wir zu folgenden Ergebnissen: (siehe auch Tabelle 4.49 - 4.51)

1) 22 (29%) der Befragten gaben an, in ihrem Leben schon eine oder mehrere Bluttransfusionen erhalten zu haben. Bei neun Personen lag die Transfusion vor der ersten Entdeckung des Antikörpers, bei fünf zwischen Entdeckung und Nachuntersuchung und bei acht handelte es sich um die Transfusion, anläßlich der der Antikörper gefunden worden war.
2) Zwei Patienten gaben Symptome an, die eindeutig auf eine Transfusionsreaktion schließen lassen.
3) Sechs Personen waren nach der Entdeckung ihres Antikörpers erneut schwanger, vier Frauen einmal und zwei Frauen zweimal (insgesamt also acht Schwangerschaften). Alle gehörten zu der Gruppe der Frauen, bei denen der Antikörper anläßlich einer früheren Schwangeren-Vorsorgeuntersuchung festgestellt worden war.
4) Es traten insgesamt sechs Schwangerschaftskomplikationen bei vier Personen auf, und zwar drei Aborte, eine Früh-

geburt und zwei Fälle von Morbus haemolyticus neonatorum. In diesen Fällen soll die Anamnese - soweit bekannt - genauer dargestellt werden:

P.D., Serum Nr. 56:

1970 Normale Geburt, Kind gesund
1972 Abort 3. Monat
1973 Abort 3. Monat
1976 Erneute Schwangerschaft (zum Zeitpunkt der Untersuchung 5. Monat),
Entdeckung des Anti-Le^b-Antikörpers.

V.T., Serum Nr. 67

1970 Schwangerschaft,
Entdeckung des Anti-Le^a-Antikörpers
1972 Abort
1974 Geburt eines Kindes mit Morbus haemolyticus neonatorum.

L.R., Serum Nr. 70

1969 Schwangerschaft,
Entdeckung des Anti-Le^a-Antikörpers
? (nach 1969) Frühgeburt.

W.E., Serum Nr. 72

1971 Schwangerschaft,
Entdeckung des Anti-Le^a-Antikörpers
? (vor 1971) Geburt eines Kindes mit Morbus haemolyticus neonatorum.

Bei zwei dieser Patientinnen traten die Schwangerschaftskomplikationen vor Entdeckung des Antikörpers auf, bei den anderen zwei nach der Entdeckung. Das bedeutet, daß von sechs Frauen, die nach Entdeckung des Lewis-Antikörpers

schwanger wurden, zwei Neugeborenen- bzw. Schwangerschafts-komplikationen hatten und daß (bei Berücksichtigung der einzelnen Graviditäten) von acht Schwangerschaften nach Entdeckung des Antikörpers drei nicht normal verliefen.

B. TABELLARISCHER ANHANG

Tab. 4.1: Beschreibung des Untersuchungsmaterials: Gesamtheit der an der Blutzentrale der Tübinger Universitätskliniken erfaßten Lewis-Antikörper und untersuchte Lewis-Antikörper (eigene Arbeit).

	Erfaßte Lewis-Antikörper	Untersuchte Lewis-Antikörper
Antikörper gesamt	198	85
Fehlbestimmungen	3	3
Unklare Antikörper	-	2
Kein Antikörper mehr nachweisbar	-	19
Rest	195	61

Tab. 4.2: Anteil von Patienten und Schwangeren an den erfaßten und untersuchten Lewis-Antikörpern.

	Erfaßte Lewis-Antikörper		Untersuchte Lewis-Antikörper	
	n	%	n	%
Patienten	126	64,62	43	70,49
Schwangere	69	35,38	18	29,51
Gesamt	195	100,00	61	100,00

Tab. 4.3: Anteil von Anti-Le^a und Anti-Le^b an den erfaßten und untersuchten Lewis-Antikörpern.

	Erfaßte Lewis-Antikörper		Untersuchte Lewis-Antikörper	
	n	%	n	%
Anti-Le^a	166	85,13	53	86,89
Anti-Le^b	29	14,87	8	13,11
Gesamt	195	100,00	61	100,00

Tab. 4.4: Anteil von männlichen und weiblichen Probanden an den erfaßten und untersuchten Lewis-Antikörpern.

	Erfaßte Lewis-Antikörper		Untersuchte Lewis-Antikörper	
	n	%	n	%
Männlich	60	30,77	21	34,43
Weiblich	135	69,23	40	65,57
Gesamt	195	100,00	61	100,00

Tab. 4.5: Verteilung der ABO-Blutgruppen (ohne A-Untergruppen) bei Lewis-Antikörper-Trägern (gesamt).

Blut-gruppe	Ak.-Träger n	Ak.-Träger %	Normalw. %	Diff. %	X^2	p
0	34	18,99	41,71	-22,72	37,87	< 0,001
A	104	58,10	42,89	+15,21	16,80	< 0,001
B	28	15,64	11,01	+ 4,63	3,89	-
AB	13	7,26	4,37	+ 2,89	3,56	-
Gesamt	179	99,99	99,98			

Tab. 4.6: Verteilung der ABO-Blutgruppen (ohne A-Untergruppen) bei Anti-Le^a-Antikörper-Trägern.

Blut-gruppe	Ak.-Träger n	Ak.-Träger %	Normalw. %	Diff. %	X^2	p
0	34	22,08	41,71	-19,63	24,35	< 0,001
A	91	59,09	42,89	+16,20	16,41	< 0,001
B	18	11,69	11,01	+ 0,68	0,07	-
AB	11	7,14	4,37	+ 2,77	2,82	-
Gesamt	154	100,00	99,98			

Abkürzungen

Ak.-Träger = Antikörper-Träger
Normalw. = Tübinger Normalwerte
Diff. = Differenz

Tab. 4.7: Verteilung der ABO-Blutgruppen (ohne A-Untergruppen) bei Anti-Le^b-Antikörper-Trägern.

Blut-gruppe	Ak.-Träger n	%	Normalw. %	Diff. %	χ^2	p
0	0	0,00	41,71	-41,71	17,89	< 0,001
A	13	52,00	42,89	+ 9,11	0,84	-
B	10	40,00	11,01	+28,99	21,39	< 0,001
AB	2	8,00	4,37	+ 3,63	0,79	-
Gesamt	25	100,00	99,98			

Tab. 4.8: Verteilung der ABO-Blutgruppen (mit A-Untergruppenbestimmung) bei Lewis-Antikörper-Trägern (gesamt).

Blut-gruppe	Ak.-Träger n	%	Normalw. %	Diff. %	χ^2	p
0	24	20,17	41,71	-21,54	22,67	< 0,001
A_1	63	52,94	35,45	+17,49	15,84	< 0,001
A_2	8	6,72	7,44	- 0,72	0,09	-
B	18	15,13	11,01	+ 4,12	2,05	-
A_1B	6	5,04	3,36	+ 1,68	1,03	-
A_2B	0	0,00	1,01	- 1,01	1,21	-
Gesamt	119	100,00	99,98			

Tab. 4.9: Verteilung der ABO-Blutgruppen (mit $_a$A-Untergruppenbestimmung) bei Anti-Le^a-Antikörper-Trägern.

Blut-gruppe	Ak.-Träger n	Ak.-Träger %	Normalw. %	Diff. %	X^2	p
0	24	23,76	41,71	-17,95	13,36	< 0,001
A_1	54	53,47	35,45	+18,02	14,27	< 0,001
A_2	8	7,92	7,44	+ 0,48	0,03	-
B	11	10,89	11,01	- 0,12	0,001	-
A_1B	4	3,96	3,36	+ 0,60	0,11	-
A_2B	0	0,00	1,01	- 1,01	1,03	-
Gesamt	101	100,00	99,98			

Tab. 4.10: Verteilung der ABO-Blutgruppen$_b$(mit A-Untergruppenbestimmung) bei Anti-Le^b-Antikörper-Trägern.

Blut-gruppe	Ak.-Träger n	Ak.-Träger %	Normalw. %	Diff. %	X^2	p
0	0	0,00	41,71	-41,71	12,88	< 0,001
A_1	9	50,00	35,45	+14,55	1,66	-
A_2	0	0,00	7,44	- 7,44	1,45	-
B	7	38,89	11,01	+27,88	14,25	< 0,001
A_1B	2	11,11	3,36	+ 7,75	3,33	-
A_2B	0	0,00	1,01	- 1,01	0,18	-
Gesamt	18	100,00	99,98			

Tab. 4.11: Verteilung der ABO-Blutgruppen (mit A-Untergruppenbestimmung) bei den untersuchten Lewis-Antikörper-Trägern (gesamt).

Blutgruppe	Ak.-Träger n	%	Normalw. %	Diff. %	χ^2	p
O	10	16,39	41,71	-25,32	16,07	< 0,001
A_1	32	52,46	35,45	+17,01	7,69	0,001<p<0,01
A_2	6	9,84	7,44	+ 2,40	0,50	-
B	10	16,39	11,01	+ 5,38	1,80	-
A_1B	3	4,92	3,36	+ 1,56	0,46	-
A_2B	0	0,00	1,01	- 1,01	0,62	-
Gesamt	61	100,00	99,98			

Tab. 4.12: Verteilung der ABO-Blutgruppen (mit A-Untergruppenbestimmung) bei den untersuchten Anti-Le^a-Trägern.

Blutgruppe	Ak.-Träger n	%	Normalw. %	Diff. %	χ^2	p
O	10	18,87	41,71	-22,84	11,37	< 0,001
A_1	28	52,83	35,45	+17,38	6,98	0,001<p<0,01
A_2	6	11,32	7,44	+ 3,88	1,15	-
B	6	11,32	11,01	+ 0,31	0,01	-
A_1B	3	5,66	3,36	+ 2,30	0,86	-
A_2B	0	0,00	1,01	- 1,01	0,54	-
Gesamt	53	100,00	99,98			

Tab. 4.13: Verteilung der ABO-Blutgruppen (mit A-Untergruppenbestimmung) bei den untersuchten Anti-Le^b-Trägern.

Blutgruppe	Ak.-Träger n	Ak.-Träger %	Normalw. %	Diff. %	χ^2	p
0	0	0,00	41,71	-41,71	5,73	$0,01 < p < 0,05$
A_1	4	50,00	35,45	+14,55	0,74	-
A_2	0	0,00	7,44	- 7,44	0,64	-
B	4	50,00	11,01	+38,99	12,40	$< 0,001$
A_1B	0	0,00	3,36	- 3,36	0,28	-
A_2B	0	0,00	1,01	- 1,01	0,08	-
Gesamt	8	100,00	99,98			

Tab. 4.14: Ergebnisse der Untersuchung der Seren im Dreistufen-Test sowie im Bromelintest (Anti-Le^a).

Nr.	Name	Le(a+b-)				Le(a-b+)				Le(a-b-)			
		I	II	III	B	I	II	III	B	I	II	III	B
1	W.H.	+	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	F.M.	++	++	++	++	-	-	-	++	-	-	-	++
5	G.H.	++	+	++	++	+	-	-	+	-	-	-	+
6	M.A.	++	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-
7	D.M.	++	+	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-
9	K.E.	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
11	S.J.	++	++	++	+	-	-	-	++	-	-	-	++
12	B.F.	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	S.R.	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
16	S.K.	++	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	L.T.	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	R.G.	+	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
24	B.D.	++	-	++	++	-	-	-	++	-	-	-	++
28	R.R.	+	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 4.14: Ergebnisse der Untersuchung der Seren im Dreistufen-Test sowie im Bromelintest (Anti-Le^a)(Fortsetzung).

Nr.	Name	Le(a+b-)				Le(a-b+)				Le(a-b-)			
		I	II	III	B	I	II	III	B	I	II	III	B
30	A.W.	+++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
31	R.R.	++	++	++	+	+	-	-	+	-	-	-	+
33	S.M.	++	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34	R.W.	++	-	+	++	-	-	-	++	-	-	-	++
35	E.G.	++	++	++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
36	B.M.	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	-	-	-
37	R.K.	++	+	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-
39	R.M.	++	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
41	M.H.	+++	++	++	+++	+	-	-	-	-	-	-	-
42	H.C.	+++	++	++	+++	+	-	-	++	-	-	-	+
44	K.W.	+++	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
46	H.W.	++	-	+	++	-	-	-	-	-	-	-	-
47	M.A.	+++	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
49	B.C.	+++	++	+++	++	-	-	-	++	-	-	-	+
50	F.A.	+++	++	+++	+++	++	-	-	-	-	-	-	-
51	W.G.	+++	++	+++	++	+	-	-	++	-	-	-	++
54	K.L.	++	+	++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
55	A.T.	++	-	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
57	M.B.	++	-	+++	++	-	-	-	++	-	-	-	++
58	A.A.	++	-	++	+++	-	-	-	+++	-	-	-	+++
59	H.F.	++	++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
61	P.R.	+++	++	+++	+++	++	-	-	++	-	-	-	-
62	V.M.	++	++	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-
63	N.F.	-	-	++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
64	S.L.	++	++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
65	R.U.	++	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
66	F.F.	+	+	++	-	-	-	-	+	-	-	-	+

Tab. 4.14: Ergebnisse der Untersuchung der Seren im Dreistufen-Test sowie im Bromelintest (Anti-Le^a)(Fortsetzung).

Nr.	Name	Le(a+b-)				Le(a-b+)				Le(a-b-)			
		I	II	III	B	I	II	III	B	I	II	III	B
69	M.T.	+	+	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
70	L.R.	+++	+	++	+	-	-	-	-	-	-	-	-
71	A.H.	+++	++	+++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-
73	T.E.	+++	++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
74	F.J.	+++	++	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
75	M.K.	+++	++	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
76	H.A.	++	++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
77	M.R.	++	++	+++	-	-	-	-	-	-	-	-	-
78	G.S.	+++	++	+++	+++	-	-	-	++	-	-	-	+
80	R.D.	+++	++	++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
83	S.L.	+++	+++	+++	++	-	-	-	-	-	-	-	-
84	H.F.	++	++	++	+++	-	-	-	+++	-	-	-	+++

Tab. 4.14: Ergebnisse der Untersuchung der Seren im Dreistufen-Test sowie im Bromelintest (Anti-Le^b)(Fortsetzung).

Nr.	Name	Le(a+b-)				Le(a-b+)				Le(a-b-)			
		I	II	III	B	I	II	III	B	I	II	III	B
43	V.B.	-	-	-	-	+++	++	++	++	-	-	-	-
52	I.R.	-	-	-	-	++	++	++	++	-	-	-	-
53	L.E.	-	-	-	-	++	-	++	+	-	-	-	-
56	P.D.	-	-	-	+++	+++	+++	+++	+++	-	-	-	+++
60	S.K.	-	-	-	++	+++	-	++	+++	-	-	-	++
68	T.F.	-	-	-	-	++	+	++	+	-	-	-	-
79	N.F.	-	-	-	-	+++	++	+++	++	-	-	-	-
85	B.S.	-	-	-	++	+++	++	+++	++	-	-	-	+

Tab. 4.15: Ergebnisse der Untersuchung der Seren im Hochprotein-Slide-Schaukel-Test (HSST).

Nr.	Name	Le(a+b-)				Le(a-b+)			
		I	II		III	I	II		III
			normal	HSST			normal	HSST	
1	W.H.	+	-	+	+				
6	M.A.	++	-	-	+				
23	R.G.	+	-	-	++				
24	B.D.	++	-	+	++				
28	R.R.	+	-	-	++				
34	R.W.	++	-	-	+				
46	H.W.	++	-	+	+				
55	A.T.	++	-	+	++				
57	M.B.	++	-	-	+++				
58	A.A.	++	-	-	++				
65	R.U.	++	-	-	+				
53	L.E.					++	-	-	++
60	S.K.					++	-	-	++

Tab. 4.16: Ergebnisse der Titerbestimmungen sowie der Bestimmungen der Globulinspezifität der Seren (Anti-Le^a).

Nr.	Name	I	II	III	IgG	IgM	x)
1	W.H.	1:1	-	1:4	+	-	1:1
2	F.M.	1:2	1:4	1:16	+	+	1:4
5	G.H.	1:4	1:2	1:8	+		1:4
6	M.A.	1:2	-	1:4	+		1:4
7	D.M.	1:1	1:1	1:4	+	-	1:1
9	K.E.	-	-	1:2	+	-	1:1
11	S.J.	1:1	1:2	1:8	+	+	1:2
12	B.F.	-	-	1:2	+	-	1:1
15	S.R.	1:2	1:1	1:4	+		1:2
16	S.K.	1:2	1:2	1:16	+	+	1:2
17	L.T.	1:1	1:1	1:16	+	+	1:2
23	R.G.	1:1	-	1:2	+	+	1:1
24	B.D.	1:2	-	1:4	+	+	1:2
28	R.R.	1:1	-	1:8	+	-	1:1
30	A.W.	1:4	1:8	1:8	+		1:4
31	R.R.	1:2	1:4	1:8	+	+	1:1
33	S.M.	1:2	1:4	1:8	+	+	1:4
34	R.W.	1:1	-	1:2	+	-	1:1
35	E.G.	1:4	1:4	1:8	+	+	1:2
36	B.M.	1:32	1:16	1:64	+	+	1:16
37	R.K.	1:1	1:1	1:2	+	+	1:1
39	R.M.	1:4	1:8	1:16	+	+	1:4
41	M.H.	1:8	1:8	1:16	+		1:8
42	H.C.	1:16	1:8	1:32	+	+	1:8
44	K.W.	1:4	1:2	1:16	+	+	1:4

x) Verdünnungsstufe, in der die Bestimmung der Globulinspezifität durchgeführt wurde.

Tab. 4.16: Ergebnisse der Titerbestimmungen sowie der Bestimmungen der Globulinspezifität der Seren (Anti-Le^a)(Fortsetzung).

Nr.	Name	I	II	III	IgG	IgM	x)
46	H.W.	1:1	-	1:1	+	-	1:1
47	M.A.	1:4	1:4	1:8	+	+	1:4
49	B.C.	1:2	1:2	1:8	+	+	1:2
50	F.A.	1:64	1:16	1:256	+	+	1:32
51	W.G.	1:4	1:8	1:16	+	+	1:4
54	K.L.	1:1	1:2	1:4	+	+	1:2
55	A.T.	1:1	-	1:4	+	-	1:1
57	M.B.	1:1	-	1:4	+	+	1:1
58	A.A.	1:1	-	1:2	+	-	1:1
59	H.F.	1:2	1:2	1:4	+	+	1:2
61	P.R.	1:8	1:4	1:16	+	+	1:16
62	V.M.	1:2	1:2	1:4	+	+	1:2
63	N.F.	-	-	1:2	+	-	1:1
64	S.L.	1:2	1:2	1:4	+		1:4
65	R.U.	1:1	-	1:1	+	-	1:1
66	F.F.	1:1	1:1	1:8	+		1:2
69	M.T.	1:1	1:1	1:4	+	+	1:2
70	L.R.	1:2	1:1	1:4	+	-	1:1
71	A.H.	1:4	1:8	1:8	+	+	1:4
73	T.E.	1:2	1:4	1:8	+	+	1:4
74	F.J.	1:4	1:4	1:32	+	+	1:4
75	M.K.	1:8	1:4	1:16	+		1:8
76	H.A.	1:1	1:1	1:4	+	-	1:1
77	M.R.	1:2	1:4	1:8	+	+	1:2
78	G.S.	1:4	1:4	1:16	+	+	1:4

x) Verdünnungsstufe, in der die Bestimmung der Globulinspezifität durchgeführt wurde.

Tab. 4.16: Ergebnisse der Titerbestimmungen sowie der Bestimmungen der Globulinspezifität der Seren (Anti-Le^a)(Fortsetzung).

Nr.	Name	I	II	III	IgG	IgM	x)
80	R.D.	1:4	1:2	1:4	+	+	1:2
83	S.L.	1:8	1:8	1:8	+	+	1:4
84	H.F.	1:32	1:32	1:128	+	+	1:32

Tab. 4.16: Ergebnisse der Titerbestimmungen sowie der Bestimmungen der Globulinspezifität der Seren (Anti-Le^b)(Fortsetzung).

Nr.	Name	I	II	III	IgG	IgM	x)
43	V.B.	1:4	1:4	1:8	+		1:4
52	I.R.	1:4	1:1	1:8	+		1:2
53	L.E.	1:1	-	1:16	+	+	1:1
56	P.D.	1:2	1:1	1:4	+		1:2
60	S.K.	1:2	-	1:2	+	-	1:1
68	T.F.	1:2	1:2	1:8	+	+	1:2
79	N.F.	1:2	1:1	1:4	+	-	1:1
85	B.S.	1:2	1:2	1:8	+	+	1:1

x) Verdünnungsstufe, in der die Bestimmung der Globulinspezifität durchgeführt wurde.

Tab. 4.17: Differenz der Titer der 3. Stufe gegenüber der 1. und 2. Stufe (Differenz angegeben in Titerstufen).

Differenz		0	1	2	3	4	5
Anzahl der Seren	1. Stufe	5	25	23	6	2	0
	2. Stufe	3	18	26	10	3	1

Tab. 4.18: Maximale, minimale und mittlere Titerwerte bei der Gesamtheit aller Seren.

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 64	-	1: 2,32
II	1: 32	-	1: 1,85
III	1:256	1:1	1: 6,98

Tab. 4.19: Häufigkeitsverteilung der Titer bei der Gesamtheit aller Seren.

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Anzahl der Seren	1.St.	3	18	19	13	4	1	2	1	0	0
	2.St.	16	11	12	12	7	2	1	0	0	0
	3.St.	0	2	8	17	18	11	2	1	1	1

Tab. 4.20: Maximale, minimale und mittlere Titerwerte bei Anti-Le^a- und Anti-Le^b-Seren.

Anti-Le^a

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 64	-	1: 2,34
II	1: 32	-	1: 1,97
III	1:256	1:1	1: 7,11

Anti-Le^b

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 4	1:1	1: 2,18
II	1: 4	-	1: 1,19
III	1:16	1:2	1: 6,17

Tab. 4.21: Vergleich der mittleren Titerwerte bei Anti-Le^a- und Anti-Le^b-Seren.

Stufe	I	II	III	n
Anti-Le^a	1: 2,34	1: 1,97	1: 7,11	53
Anti-Le^b	1: 2,18	1: 1,19	1: 6,17	8
t	0,18	1,23	0,35	
p	-	-	-	

Tab. 4.22: Häufigkeitsverteilung der Titer bei Anti-Le^a- und Anti-Le^b-Seren.

Anti-Le^a

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Anzahl	1. St.	3	17	14	11	4	1	2	1	0	0
der	2. St.	14	8	10	11	7	2	1	0	0	0
Seren	3. St.	0	2	7	15	14	10	2	1	1	1

Tab. 4.22: Häufigkeitsverteilung der Titer bei Anti-Le^a- und Anti-Le^b-Seren (Fortsetzung).

Anti-Le^b

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16
Anzahl	1. Stufe	0	1	5	2	0	0
der	2. Stufe	2	3	2	1	0	0
Seren	3. Stufe	0	0	1	2	4	1

Tab. 4.23: Maximale, minimale und mittlere Titerwerte bei männlichen und weiblichen Probanden.

Männlich

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 64	-	1: 2,69
II	1: 32	-	1: 1,64
III	1:256	1:1	1: 7,24

Weiblich

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1:32	-	1: 2,14
II	1:16	-	1: 1,97
III	1:64	1:1	1: 6,84

Tab. 4.24: Vergleich der mittleren Titerwerte bei männlichen und weiblichen Probanden.

Stufe	I	II	III	n
Männlich	1: 2,69	1: 1,64	1: 7,24	21
Weiblich	1: 2,14	1: 1,97	1: 6,84	40
t	0,86	-0,63	0,20	
p	-	-	-	

Tab. 4.25: Häufigkeitsverteilung der Titer bei männlichen und weiblichen Probanden.

Männlich

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Anzahl	1.St.	2	7	3	4	2	1	1	1	0	0
der	2.St.	9	3	2	2	3	1	1	0	0	0
Seren	3.St.	0	1	5	4	5	3	1	0	1	1

Weiblich

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64
Anzahl	1. Stufe	1	11	16	9	2	0	1	0
der	2. Stufe	7	8	10	10	4	1	0	0
Seren	3. Stufe	0	1	3	13	13	8	1	1

Tab. 4.26: Maximale, minimale und mittlere Titerwerte bei Patienten und Schwangeren.

Patienten

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 64	-	1: 2,51
II	1: 32	-	1: 1,94
III	1:256	1:1	1: 8,13

Schwangere

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 8	-	1: 1,92
II	1: 8	-	1: 1,65
III	1:16	1:1	1: 4,85

Tab. 4.27: Vergleich der mittleren Titerwerte bei Patienten und Schwangeren.

Stufe	I	II	III	n
Patienten	1: 2,51	1: 1,94	1: 8,13	43
Schwangere	1: 1,92	1: 1,65	1: 4,85	18
t	0,97	0,52	1,80	
p	-	-	$0,01 < p < 0,05$	

Tab. 4.28: Häufigkeitsverteilung der Titer bei Patienten und Schwangeren.

Patienten

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Anzahl	1.St.	2	13	12	9	3	1	2	1	0	0
der	2.St.	12	6	8	10	4	2	1	0	0	0
Seren	3.St.	0	1	6	9	13	9	2	1	1	1

Schwangere

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16
Anzahl	1. Stufe	1	5	7	4	1	0
der	2. Stufe	4	5	4	2	3	0
Seren	3. Stufe	0	1	2	8	5	2

Tab. 4.29: Vergleich der mittleren Titerwerte der Seren aufgeschlüsselt nach dem Alter der Probanden.

	I	II	III	n
0 - 20 Jahre	1: 2,83	1: 2,83	1: 8,00	2
21 - 40 Jahre	1: 2,43	1: 2,00	1: 6,77	25
41 - 60 Jahre	1: 2,00	1: 1,81	1: 7,25	21
61 - 80 Jahre	1: 2,61	1: 1,53	1: 6,82	13

Tab. 4.30: Maximale, minimale und mittlere Titerwerte bei den Seren mit positivem und den Seren mit falschnegativem Bromelintest.

Bromelintest positiv

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 64	1:1	1: 3,07
II	1: 32	-	1: 2,24
III	1:256	1:1	1: 8,40

Bromelintest falschnegativ

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 4	-	1: 1,24
II	1: 8	-	1: 1,20
III	1:16	1:1	1: 4,63

Tab. 4.31: Vergleich der mittleren Titerwerte bei den Seren mit positivem und den Seren mit falschnegativem Bromelintest.

Stufe	I	II	III	n
Br. positiv	1: 3,07	1: 2,24	1: 8,40	42
Br. falschneg.	1: 1,24	1: 1,20	1: 4,63	19
t	3,61	2,16	2,15	
p	< 0,001	0,01 < p < 0,05	0,01 < p < 0,05	

Tab. 4.32: Häufigkeitsverteilung der Titer bei den Seren mit positivem und den Seren mit falschnegativem Bromelintest.

Bromelintest positiv

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Anzahl	1.St.	0	10	12	12	4	1	2	1	0	0
der	2.St.	9	6	9	9	6	2	1	0	0	0
Seren	3.St.	0	1	4	11	12	9	2	1	1	1

Bromelintest falschnegativ

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16
Anzahl	1. Stufe	3	8	7	1	0	0
der	2. Stufe	7	5	3	3	1	0
Seren	3. Stufe	0	1	4	6	6	2

Tab. 4.33: Maximale, minimale und mittlere Titerwerte bei den Seren mit falschpositivem und den Seren mit negativem Bromelintest.

Bromelintest falschpositiv

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 32	1:1	1: 2,45
II	1: 32	-	1: 1,92
III	1:128	1:2	1: 8,00

Bromelintest negativ

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 64	-	1: 2,27
II	1: 16	-	1: 1,82
III	1:256	1:1	1: 6,62

Tab. 4.34: Vergleich der mittleren Titerwerte bei den Seren mit falschpositivem und den Seren mit negativem Bromelintest.

Stufe	I	II	III	n
Br. falschpos.	1: 2,45	1: 1,92	1: 8,00	17
Br. negativ	1: 2,27	1: 1,82	1: 6,62	44
t	0,27	0,18	0,63	
p	-	-	-	

Tab. 4.35: Häufigkeitsverteilung der Titer bei den Seren mit falschpositivem und den Seren mit negativem Bromelintest.

Bromelintest falschpositiv

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Anzahl	1.St.	0	5	7	3	0	1	1	0	0	0
der	2.St.	5	2	4	3	2	0	1	0	0	0
Seren	3.St.	0	0	3	3	6	3	1	0	1	0

Bromelintest negativ

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Anzahl	1.St.	3	13	12	10	4	0	1	1	0	0
der	2.St.	11	9	8	9	5	2	0	0	0	0
Seren	3.St.	0	2	5	14	12	8	1	1	0	1

Tab. 4.36: Maximale, minimale und mittlere Titerwerte bei den Seren mit positivem und den Seren mit negativem IgM-Befund.

IgM positiv

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 64	1:1	1: 3,03
II	1: 32	-	1: 2,91
III	1:256	1:2	1:10,55

IgM negativ

Stufe	t_{max}	t_{min}	$\bar{t}$
I	1: 8	-	1: 1,62
II	1: 8	-	1: 1,00
III	1:16	1:1	1: 4,00

Tab. 4.37: Vergleich der mittleren Titerwerte bei den Seren mit positivem und den Seren mit negativem IgM-Befund.

Stufe	I	II	III	n
IgM positiv	1: 3,03	1: 2,91	1:10,55	35
IgM negativ	1: 1,62	1: 1,00	1: 4,00	26
t	2,57	4,30	4,06	
p	$0,005 < p < 0,01$	$< 0,001$	$< 0,001$	

Tab. 4.38: Häufigkeitsverteilung der Titer bei den Seren mit positivem und den Seren mit negativem IgM-Befund.

IgM positiv

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64	1:128	1:256
Anzahl	1.St.	0	8	12	9	2	1	2	1	0	0
der	2.St.	4	3	10	10	5	2	1	0	0	0
Seren	3.St.	0	0	2	7	12	9	2	1	1	1

Tab. 4.38: Häufigkeitsverteilung der Titer bei den Seren mit positivem und den Seren mit negativem IgM-Befund (Fortsetzung).

IgM negativ

Titer		-	1:1	1:2	1:4	1:8	1:16
Anzahl	1. Stufe	3	10	7	4	2	0
der	2. Stufe	12	8	2	2	2	0
Seren	3. Stufe	0	2	6	10	6	2

Tab. 4.39: Ergebnisse der Titerbestimmungen der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften bei 20 Erythrocytenproben während eines dreiwöchigen Lagerungszeitraums.

Anm.: Das Symbol - bedeutet in diesem Zusammenhang einen Titer < 1:2 (also 1:1 oder negativen Befund)

Le(a+b-) Erythrocyten

Nr.	Stufe	Titer n Tage nach Abnahme n=1	n=8	n=15	n=22	Titerdifferenz Tag 1 - 22
1	I	1:8	1:8	1:8	1:8	± 0
	II	1:8	1:8	1:8	1:8	± 0
	III	1:32	1:8	1:8	1:8	- 2
2	I	1:4	1:4	1:4	1:8	+ 1
	II	1:4	1:4	1:4	1:8	+ 1
	III	1:32	1:8	1:8	1:4	- 3
3	I	1:8	1:8	1:8	1:8	± 0
	II	1:8	1:4	1:8	1:8	± 0
	III	1:64	1:8	1:16	1:16	- 2
4	I	1:2	1:4	1:4	1:2	± 0
	II	-	-	1:2	1:2	+ 1
	III	1:8	1:4	1:4	1:2	- 2

Tab. 4.39: Ergebnisse der Titerbestimmungen der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften bei 20 Erythrocytenproben während eines dreiwöchigen Lagerungszeitraums (Fortsetzung).

Nr.	Stufe	Titer n Tage nach Abnahme				Titerdifferenz
		n=1	n=8	n=15	n=22	Tag 1 - 22
5	I	1:4	1:8	1:8	1:8	+ 1
	II	1:4	1:4	1:8	1:8	+ 1
	III	1:8	1:8	1:8	1:4	- 1
6	I	1:8	1:8	1:8	1:8	± 0
	II	1:4	1:4	1:8	1:8	+ 1
	III	1:16	1:8	1:8	1:8	- 1
7	I	1:8	1:4	1:4	1:4	- 1
	II	1:4	1:4	1:2	1:2	- 1
	III	1:8	1:8	1:4	1:2	- 2
8	I	1:8	1:8	1:8	1:8	± 0
	II	1:8	1:4	1:8	1:8	± 0
	III	1:16	1:16	1:8	1:4	- 2
9	I	1:8	1:8	1:8	1:8	± 0
	II	1:4	1:4	1:8	1:4	± 0
	III	1:8	1:8	1:8	1:8	± 0
10	I	1:8	1:8	1:8	1:8	± 0
	II	1:8	1:4	1:8	1:8	± 0
	III	1:16	1:8	1:8	1:8	- 1

Tab. 4.39: Ergebnisse der Titerbestimmungen der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften bei 20 Erythrocytenproben während eines dreiwöchigen Lagerungszeitraums (Fortsetzung).

Le(a-b+) Erythrocyten

Nr.	Stufe	Titer n Tage nach Abnahme				Titer-differenz
		n=1	n=8	n=15	n=22	Tag 1 - 22
11	I	1:16	1:8	1:8	1:4	- 2
	II	1:8	1:8	1:8	1:4	- 1
	III	1:16	1:8	1:4	1:4	- 2
12	I	1:8	1:8	1:4	1:2	- 2
	II	1:8	1:4	1:4	1:4	- 1
	III	1:8	1:8	1:4	1:2	- 2
13	I	1:8	1:16	1:4	1:4	- 1
	II	1:4	1:4	1:2	1:4	± 0
	III	1:8	1:8	1:4	1:2	- 2
14	I	1:8	1:8	1:4	1:4	- 1
	II	1:4	1:4	1:4	1:4	± 0
	III	1:8	1:8	1:4	1:2	- 2
15	I	1:8	1:8	1:2	-	- 3
	II	1:2	-	1:2	-	- 1
	III	1:2	1:4	1:2	1:2	± 0
16	I	1:8	1:8	1:4	1:4	- 1
	II	1:4	1:4	1:2	1:4	± 0
	III	1:8	1:8	1:4	1:4	- 1
17	I	1:8	1:8	1:8	1:4	- 1
	II	1:8	1:4	1:4	1:4	- 1
	III	1:8	1:4	1:4	1:2	- 2
18	I	1:8	1:8	1:2	1:2	- 2
	II	1:8	1:4	1:2	1:4	- 1
	III	1:8	1:4	1:8	1:8	± 0

Tab. 4.39: Ergebnisse der Titerbestimmungen der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften bei 20 Erythrocytenproben während eines dreiwöchigen Lagerungszeitraums (Fortsetzung).

Nr.	Stufe	Titer n Tage nach Abnahme				Titerdifferenz
		n=1	n=8	n=15	n=22	Tag 1 - 22
19	I	1:8	1:8	1:4	1:4	- 1
	II	1:4	1:2	1:4	1:2	- 1
	III	1:4	1:4	1:4	1:2	- 1
20	I	1:8	1:8	1:4	1:2	- 2
	II	1:4	1:4	1:4	1:2	- 1
	III	1:4	1:4	1:4	1:2	- 1

Tab. 4.40: Zusammenstellung der Titerdifferenzen der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften bei 20 Erythrocytenproben von Tag 1 bis Tag 22 ihrer Lagerung (angegeben in Titerstufen).

Le(a+b-) Erythrocyten

Nr.	I	II	III	Mittelwert
1	± 0	± 0	- 2	- 0,7
2	+ 1	+ 1	- 3	- 0,3
3	± 0	± 0	- 2	- 0,7
4	± 0	+ 1	- 2	- 0,3
5	+ 1	+ 1	- 1	+ 0,3
6	± 0	+ 1	- 1	± 0,0
7	- 1	- 1	- 2	- 1,3
8	± 0	± 0	- 2	- 0,7
9	± 0	± 0	± 0	± 0,0
10	± 0	± 0	- 1	- 0,3
Mittelwert	+ 0,1	+ 0,3	- 1,6	- 0,4

Le(a-b+) Erythrocyten

Nr.	I	II	III	Mittelwert
11	- 2	- 1	- 2	- 1,7
12	- 2	- 1	- 2	- 1,7
13	- 1	± 0	- 2	- 1,0
14	- 1	± 0	- 2	- 1,0
15	- 3	- 1	± 0	- 1,3
16	- 1	± 0	- 1	- 0,7
17	- 1	- 1	- 2	- 1,3
18	- 2	- 1	± 0	- 1,0
19	- 1	- 1	- 1	- 1,0
20	- 2	- 1	- 1	- 1,3
Mittelwert	- 1,6	- 0,7	- 1,3	- 1,2

Tab. 4.41: Häufigkeitsverteilung der Titerdifferenzen (1. - 22. Tag) der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften bei den 10 Le(a+b-) Erythrocytenproben.

Titerdifferenz		- 3	- 2	- 1	± 0	+ 1
Anzahl	1. Stufe	0	0	1	7	2
der	2. Stufe	0	0	1	5	4
Proben	3. Stufe	1	5	3	1	0

Tab. 4.42: Häufigkeitsverteilung der Agglutinationstiter der 10 Le(a+b-) Erythrocytenproben einen Tag nach Abnahme.

Titer (1. Tag)		-	1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:64
Anzahl	1. Stufe	0	1	2	7	0	0	0
der	2. Stufe	1	0	5	4	0	0	0
Proben	3. Stufe	0	0	0	4	3	2	1

Tab. 4.43: Häufigkeitsverteilung der mittleren Titerdifferenzen (1. - 22. Tag) der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften bei den 10 Le(a+b-) Erythrocytenproben.

Mittlere Titerdifferenz	- 1,3	- 1,0	- 0,7	- 0,3	± 0,0	+ 0,3
Anzahl der Proben	1	0	3	3	2	1

Tab. 4.44: Häufigkeitsverteilung der Titerdifferenzen (1. - 22. Tag) der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften bei den 10 Le(a-b+) Erythrocytenproben.

Titerdifferenz		- 3	- 2	- 1	± 0
Anzahl der Proben	1. Stufe	1	4	5	0
	2. Stufe	0	0	7	3
	3. Stufe	0	5	3	2

Tab. 4.45: Häufigkeitsverteilung der Agglutinationstiter der 10 Le(a-b+) Erythrocytenproben einen Tag nach Abnahme.

Titer (1. Tag)		-	1:2	1:4	1:8	1:16
Anzahl der Proben	1. Stufe	0	0	0	[illegible]	1
	2. Stufe	0	1	5	4	0
	3. Stufe	0	1	2	6	1

Tab. 4.46: Häufigkeitsverteilung der mittleren Titerdifferenzen (1. - 22. Tag) der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften bei den 10 Le(a-b+) Erythrocytenproben.

Mittlere Titerdifferenz	- 1,7	- 1,3	- 1,0	- 0,7
Anzahl der Proben	2	3	4	1

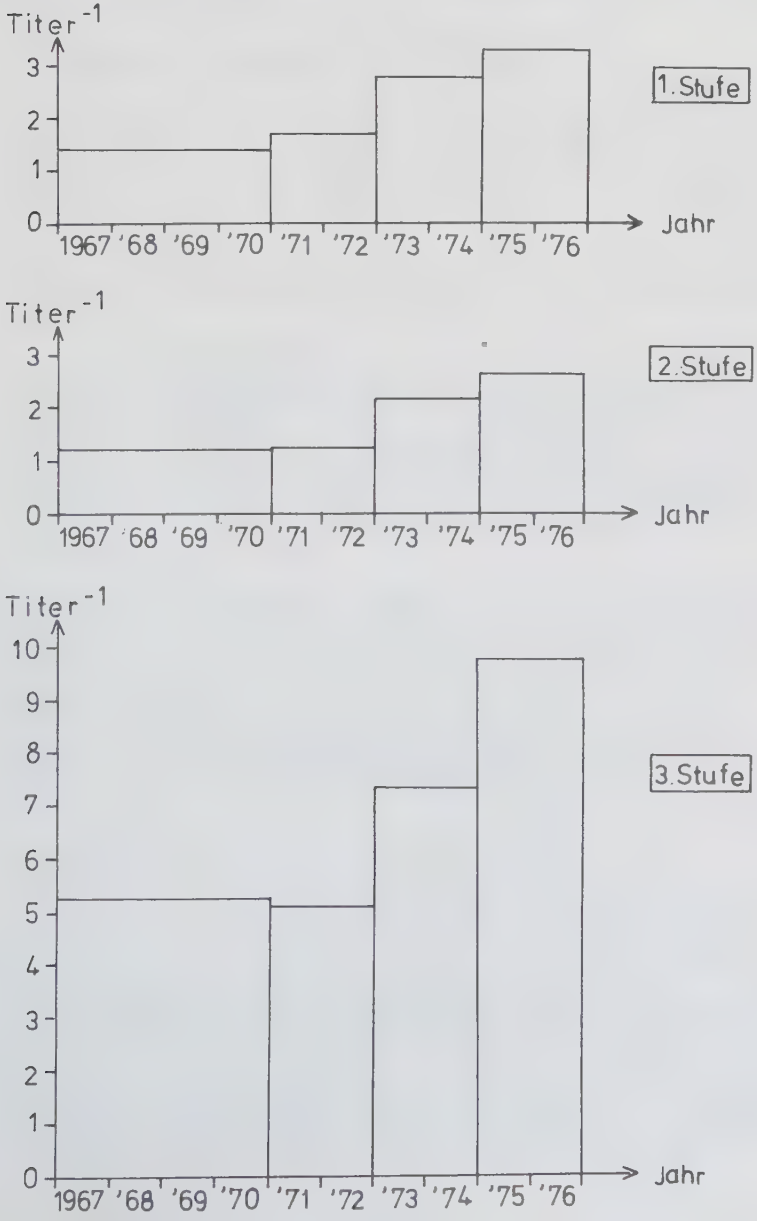
Tab. 4.47: Ergebnisse zur Persistenz der Lewis-Antikörper.

Jahr	Seren gesamt	Seren mit nicht mehr nachweisbarem Antikörper		
	n	n	n	%
1967	2	0	0	0,00
1968	1	0		
1969	2	0	2	22,22
1970	7	2		
1971	13	5	6	28,57
1972	8	1		
1973	7	1	3	16,67
1974	11	2		
1975	12	0	0	0,00
1.1. - 1.3.76	9	0		
Gesamt	72	11		15,28

Tab. 4.48: Vergleich der mittleren Titerwerte der Seren aufgeschlüsselt nach dem Jahr ihres Auftretens.

Jahr	I	II	III	n
1967 - 1970	1: 1,41	1: 1,23	1: 5,28	10
1971 - 1972	1: 1,66	1: 1,26	1: 5,04	15
1973 - 1974	1: 2,76	1: 2,19	1: 7,29	15
1975 - 1976	1: 3,28	1: 2,60	1: 9,75	21

Abb. 4.1: Vergleich der mittleren Titerwerte der Seren aufgeschlüsselt nach dem Jahr ihres Auftretens.



Tab. 4.49: Anteil der Transfundierten an der Gesamtheit der Probanden.

	n	%
Transfundiert	22	29,33
Nicht transfundiert	53	70,67
Gesamt	75	100,00

Tab. 4.50: Anteil der Transfusionsreaktionen bei den transfundierten Probanden.

	n	%
Transfusionsreaktionen	2	9,09
Keine Transfusionsreaktionen	20	90,91
Gesamt	22	100,00

Tab. 4.51: Anteil der Schwangerschafts- und Neugeborenenkomplikationen

1 = an der Gesamtheit der weiblichen Probanden

2 = an der Gesamtheit der Frauen, bei denen der Antikörper im Rahmen der Schwangeren-Vorsorgeuntersuchung entdeckt wurde

3 = an der Gesamtheit der Frauen, die nach der Entdeckung des Antikörpers schwanger wurden

4 = an der Gesamtheit der Schwangerschaften, die nach der Entdeckung des jeweiligen Antikörpers eintraten.

	1		2		3		4	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Komplikationen	4	9,09	4	20,00	2	33,33	3	37,50
Keine Kompl.	40	90,91	16	80,00	4	66,67	5	62,50
Gesamt	44	100,00	20	100,00	6	100,00	8	100,00

III. DISKUSSION

1. Lewis-Antikörper und Lewis-Antigene

Aus den Angaben in der Literatur zu diesem Thema ergibt sich, daß offenbar die große Mehrzahl der Personen mit Lewis-Antikörpern der Blutgruppe Le(a-b-) angehört. Dieser Sachverhalt bestätigte sich auch in unseren Untersuchungen: 58 von 61 Antikörper-Trägern (95%) besaßen die Blutgruppe Le(a-b-).

Es ist jedoch auch möglich, daß Personen mit Anti-Le^b-Antikörpern Le(a+b-) Erythrocyten haben. Solche Fälle sind bei Brendemoen (24)(eine Person), Garraty und Kleinschmidt (45)(zwei Personen) und Kornstad (83) (eine Person) beschrieben. Bei unseren Probanden fanden wir zwei derartige Fälle.

Auch der umgekehrte Fall, nämlich Anti-Le^a-Antikörper-Träger mit Le(a-b+) Erythrocyten, ist beschrieben, und zwar bei Pettenkofer und Hoffbauer (133). Sie fanden unter 32 Anti-Le^a-Personen 9 (28%) mit der Blutgruppe Le(a-b+). Diesen hohen Prozentsatz von Le(a-b+) Personen konnten wir nicht bestätigen; wir fanden nur einen Fall (2%).

Der Le(a+b-) Anteil an den Anti-Le^b-Trägern lag dagegen mit 25% viel höher. (Außer den zwei eben erwähnten fanden wir noch einen weiteren Le(a+b-) Probanden mit sicher nachgewiesenem, zum Zeitpunkt der Untersuchung aber nicht mehr vorhandenem Anti-Le^b, der nicht mitgerechnet wurde). Jedoch ist die absolute Zahl der Anti-Le^b-Seren zu klein, um eine gesicherte Aussage darüber machen zu können, ob das Vorkommen von Le(a+b-) Erythrocyten bei

Anti-Le^b-Antikörpern tatsächlich häufiger ist als das von Le(a-b+) Erythrocyten bei Anti-Le^a-Antikörpern.

2. Lewis-Antikörper und ABO-Blutgruppe

Der sehr auffällige Befund, daß Träger von Lewis-Antikörpern seltener der Blutgruppe O angehören als die Durchschnittsbevölkerung, während der A-Anteil erhöht ist, findet sich auch in der Arbeit von Schneider (167). Die entsprechenden Daten sind zusammen mit den eigenen Ergebnissen in der folgenden Tabelle zusammengefaßt:

Tab.5.1: Verteilung der ABO-Blutgruppen bei Trägern von Lewis-Antikörpern.
Angaben aus der Literatur und eigene Untersuchungen.
(Alle Angaben in % außer in der Zeile n).

Anti-Le^a

Blutgruppe	Schneider (167)	Eigene Untersuchung	Normalwerte (28)
O	5,26	23,76	41,71
A_1	71,05	53,47	35,45
A_2	0,00	7,92	7,44
B	15,79	10,89	11,01
A_1B	7,89	3,69	3,36
A_2B	0,00	0,00	1,01
Gesamt	99,99	100,00	99,98
n	38	101	39.031

Tab.5.1: Fortsetzung

Anti-Le^b

Blut-gruppe	Schneider (167)	Eigene Unter-suchung	Normal-werte (28)
0	0,00	0,00	41,71
A_1	50,00	50,00	35,45
A_2	0,00	0,00	7,44
B	28,57	38,89	11,01
A_1B	21,43	11,11	3,36
A_2B	0,00	0,00	1,01
Gesamt	100,00	100,00	99,98
n	14	18	39.031

Neben der Tatsache, daß die Unterrepräsentation der Blutgruppe 0 und die Überrepräsentation der Blutgruppe A_1 in den Daten von Schneider noch stärker ausgeprägt ist als in unserem Untersuchungsgut, besteht ein wesentlicher Unterschied darin, daß Schneider keine A_2-Personen unter den Lewis-Antikörper-Trägern fand und die These vertrat, daß es keine "spontanen" Lewis-Antikörper bei A_2-Probanden gebe, während in der vorliegenden Untersuchung acht Anti-Le^a-Antikörper bei Personen mit der Blutgruppe A_2 nachgewiesen werden konnten.

Zwar sind die Befunde über den Zusammenhang von Lewis-Antikörpern und ABO-Blutgruppe neueren Datums, jedoch wurden die ihnen zugrundeliegenden Grundtatsachen schon viel früher erkannt. Es war Andresen (5), der bereits 1948 bei der Entdeckung des Le(b) Charakters feststellte, daß der A_1-Anteil unter den Le(b-) Personen viel höher ist als der 0-Anteil, was er mit einem epistatischen

Hemmeffekt von A_1 gegenüber Le(b) erklärte. Da die Lewis-Antikörper-Träger - wie oben gezeigt wurde - zum größten Teil der Gruppe Le(a-b-) angehören, ist dieses Phänomen auch bei ihnen zu beobachten. Entscheidend für die Änderung der Frequenzen der ABO-Blutgruppen ist also nicht die Existenz eines Lewis-Antikörpers an sich, sondern die Tatsache, daß die Antikörper-Träger in der Mehrzahl die Blutgruppe Le(b-) haben.

Schwieriger ist es zu erklären, warum Le(b-) Personen die Blutgruppe A_1 häufiger besitzen als die Blutgruppe O. Auf Grund der experimentellen Befunde von Mäkelä und Mäkelä (101) kann man davon ausgehen, daß der Grund dafür, daß eine Person der Blutgruppe Le(b-) angehört, nicht darin liegt, daß die Erythrocyten nicht in der Lage wären, die Le^b-Substanz aus dem Plasma aufzunehmen, sondern daß die eigentliche Ursache ein zu geringer Spiegel an Le^b-Substanz im Plasma ist. Ähnlich wie Race und Sanger (143, 155) den Zusammenhang zwischen Lewis-Blutgruppe und ABH-Sekretion mit einer Konkurrenzreaktion von H- und Le-Gen um ein und dieselbe Grundsubstanz erklärten, die dann bei Sekretoren zu einem Mangel an Le^a-Substanz im Plasma führt, so daß die Erythrocyten nicht mehr abgesättigt werden können, kann man auch in diesem Fall den Mangel an Le^b-Substanz im Plasma mit einer Konkurrenzreaktion erklären. Dazu ist es notwendig, sich die wichtigsten Syntheseschritte der blutgruppenspezifischen Substanzen erneut vor Augen zu führen. Nach den Vorstellungen von Kobata et al. (82) und Grollman et al. (53) wirken zunächst sowohl das H-Gen (Synthese von H-Substanz) als auch das Le-Gen (Synthese von Le^a-Substanz) auf die precursor substance. (Auf dieser Stufe spielt sich die von Race und Sanger beschriebene Konkurrenzreaktion ab.) Aus der H-Substanz entstehen nun in einer zweiten Konkurrenzreaktion:

a) durch die Wirkung des A-Gens A-Substanz
b) durch die Wirkung des B-Gens B-Substanz
c) durch die Wirkung des O-Gens unveränderte H-Substanz
d) durch die Wirkung des Le-Gens Le^b-Substanz.

Es ist einleuchtend, daß durch das A- und B-Gen ein großer Teil der vorhandenen H-Substanz verbraucht wird, so daß innerhalb der Gruppen A und B nur wenig H-Substanz für die Synthese von Le^b-Substanz zur Verfügung steht, somit zu wenig Le^b-Substanz im Plasma erscheint, um die Erythrocyten abzusättigen und daraus ein hoher Le(b-) Anteil resultiert, der seinerseits zu einem hohen Anteil unter den Lewis-Antikörper-Trägern führt (, die ja fast alle die Blutgruppe Le(b-) besitzen).

Umgekehrt ist die Situation bei der Blutgruppe O. Da das O-Gen zu keiner Umwandlung von H-Substanz führt, steht genügend davon zur Synthese von Le^b-Substanz zur Verfügung, der Le^b-Plasmaspiegel ist ausreichend hoch, um die Erythrocyten zu beladen, und der Le(b-) Anteil und somit auch der Anteil der Lewis-Antikörper-Träger an dieser Blutgruppe wird niedrig sein.

Dadurch läßt sich auch eine Verbindung zur Epistase-Theorie von Andresen (5) aus dem Jahre 1948 herstellen. Nach Grubb (56) liegt einem Dominanz/Rezessivitäts-Verhältnis die Konkurrenz von Genen am selben Locus um eine Substanz zugrunde, während bei einem Epistase/Hypostase-Verhältnis eine Konkurrenz von Genen an verschiedenen Loci um eine Substanz vorliegt. Sieht man die H-Substanz als diejenige Substanz an, um die A- und Le-Gen (Gene an verschiedenen Loci) konkurrieren, so könnte man auf diese Weise die Epistase von A gegenüber Le^b auch biochemisch erklären.

3. Serologische Verhaltensweise

Eine der Aufgaben dieser Arbeit war es, das serologische Verhalten der Lewis-Antikörper zu untersuchen. Die diesbezüglichen Angaben in der Literatur, die sehr widersprüchlich sind, sind zusammen mit den eigenen Ergebnissen in Tabelle 5.2 und 5.3 zusammengefaßt:

Tab.5.2: Serologisches Verhalten der Lewis-Antikörper. Angaben aus der Literatur und eigene Untersuchungen. (Alle Angaben in % außer in Zeile n).

Stufe	Busch et al. (30)	Otten (125)	Eigene Untersuchungen
I	3,23	4,88	-
II	-	-	-
III	3,23	24,39	4,92
IV	77,42	x)	-
I + II	-	-	-
I + III	1,61	-	6,56
II + III	-	14,63	-
I + II + III	-	56,10	19,67
III + IV	14,52	x)	-
I + III + IV	-	x)	14,75
I + II + III + IV	-	x)	54,10
Gesamt	100,01	100,00	100,00
n	62	41	61

x) Enzymteste wurden nicht durchgeführt

Tab.5.3: Serologisches Verhalten der Lewis-Antikörper. Angaben aus der Literatur und eigene Untersuchungen. Nähere Erläuterungen im Text. (Alle Angaben in %).

Stufe	Busch et al. (30)	Schneider (167)	Otten (125)	Eigene Untersuchungen
I	4,84	80,77	60,98	95,08
II	0,00	50,00	70,73	73,77
III	19,36	11,54	95,12	100,00
IV	91,94	80,77	-	68,85
n	62	52	41	61

Anmerkungen:

1) I = Reaktion im Kochsalz-Milieu bei Raumtemperatur.
II = Reaktion im Albumin-Milieu bei 37° C.
III= Reaktion im indirekten Coombs-Test.
IV = Reaktion im Enzymtest.
Die von Busch et al. angewendete Methode wurde nicht näher definiert, bei Schneider handelte es sich um den Papaintest, wir verwendeten bei unseren Untersuchungen den Bromelintest, von Otten wurde kein Enzymtest durchgeführt.

2) In Tabelle 5.2 ist das Verhalten der Seren in den einzelnen Stufen nach den verschiedenen Reaktions-Kombinationsmöglichkeiten aufgeschlüsselt. So bedeutet z.B. I + II, daß ein Serum sowohl im Kochsalz-Milieu als auch im Albumin-Milieu nachweisbar war. Eine derartige Aufschlüsselung fehlt bei Schneider; seine Ergebnisse erscheinen daher nur in Tabelle 5.3, in der alle Seren, die in der entsprechenden Stufe reagierten, ohne Berücksichtigung des Verhaltens in den anderen Stufen aufaddiert wurden.

Nach den Untersuchungen von Busch et al. spielen Enzymteste beim Nachweis von Lewis-Antikörpern eine herausragende Rolle: Über 3/4 der Seren reagierte nur nach Enzymzusatz, insgesamt waren über 90% der Antikörper mit diesem Verfahren nachweisbar. Diese Auffassung ließ sich in unseren Versuchen nicht bestätigen: Mit dem von uns benützten Bromelintest konnte kein einziger Antikörper nachgewiesen werden, der nicht schon im herkömmlichen Dreistufen-Test reagierte. Weiterhin ist bei den Befunden von Busch et al. die Tatsache auffällig, daß offenbar kein einziges Serum in der Konglutinin-Phase reagierte und daß die Zahl der Seren, die im Kochsalz-Milieu nachgewiesen wurden, sehr gering war. Demgegenüber weisen die übrigen drei Arbeiten jeweils einen hohen Anteil von in der 1. Stufe reagierenden Seren aus (in unserem Material 95%) und unterstreichen damit die Bedeutung der kältewirksamen Komponente der Lewis-Antikörper.

Am gravierendsten sind jedoch die Unterschiede in der Beurteilung des indirekten Coombs-Tests. Nach den Ergebnissen von Busch et al. und von Schneider reagiert nur ein kleiner Teil der Seren in der 3. Stufe, beispielsweise im Material von Schneider nur 12% der untersuchten Seren, d.h., daß 88% der Lewis-Antikörper nicht im indirekten Coombs-Test nachzuweisen waren. Im Gegensatz dazu sprechen die Angaben Ottens und die eigenen Untersuchungen dafür, daß dem Coombs-Test die größte Bedeutung beim Nachweis von Lewis-Antikörpern zukommt. In unserem Material waren alle 61 untersuchten Seren (100%) in der 3. Stufe positiv. Am häufigsten trat der Fall ein, daß das Serum in allen drei Stufen reagierte (74%) (I+II+III und I+II+III+IV), Kombinationen, die in den Ergebnissen von Busch et al. überhaupt nicht auftauchen.

Weitgehende Übereinstimmung besteht in den zitierten Arbeiten darüber, daß die Nachweismöglichkeiten für Lewis-Antikörper im Albumin-Milieu sehr schlecht zu beurteilen sind. Ein Serum, welches in der 1. und 2. Stufe oder sogar nur in der 2. Stufe reagierte, konnte in keiner der Untersuchungen gefunden werden, die Kombination II+III findet sich nur bei Otten.

4. Hochprotein-Slide-Schaukel-Teste

Mit dem Hochprotein-Slide-Schaukel-Test konnte eine gewisse Steigerung der Nachweisempfindlichkeit für Lewis-Antikörper erreicht werden: In etwa 30% der Fälle, in denen das Serum nicht in der Konglutinin-Phase des Dreistufen-Tests reagierte, ergab sich ein positives Resultat im Hochprotein-Slide-Schaukel-Test.

5. Titerbestimmungen

Die bei jedem Serum durchgeführte Titerbestimmung erlaubt eine grob-quantitative Beurteilung der Antikörper-Stärke und bietet damit eine wesentlich genauere Information über das Serum als dies beim qualitativen Antikörper-Nachweis im Dreistufen-Test der Fall ist.

a) Die Titerbestimmungen bestätigten, daß der Coombs-Test das sicherste und empfindlichste Verfahren zur Erfassung von Lewis-Antikörpern ist. Im Mittel lagen die Titer in der 3. Stufe um beinahe zwei Verdünnungsstufen höher als in der 1. Stufe. Die besondere Stellung, die der Coombs-Test in diesem Zusammenhang einnimmt, zeigt auch die Arbeit von Nagel und Sachs (122) aus dem Jahre 1964, die unter 112.259 Seren zwar 200 Rh-Antikörper, aber nur

einen Anti-Le^b- und keinen Anti-Le^a-Antikörper fanden; sie hatten nur den Albumintest und den Papaintest, nicht aber den indirekten Coombs-Test angewendet.

Auch die 1. Stufe (Kälte, Kochsalz-Milieu) erwies sich als geeignet, Lewis-Antikörper nachzuweisen, wenn auch die Empfindlichkeit deutlich hinter der 3. Stufe zurückblieb; 5% der untersuchten Seren blieben in der 1. Stufe negativ.

Die 2. Stufe (Wärme, Konglutinin-Milieu) ist nach unseren Erfahrungen am wenigsten zum Nachweis von Lewis-Antikörpern geeignet; hier gab es die meisten negativen Resultate und die niedrigsten Titerwerte. Offensichtlich stellen das Albumin-Milieu und die Temperatur von 37°C keine optimalen Bedingungen für Lewis-Antikörper dar.

Angesichts der Häufigkeit dieser Antikörper ist daher - wie auch in den Richtlinien der Bundesärztekammer (149) gefordert - bei jeder serologischen Kreuzprobe auch der indirekte Coombs-Test durchzuführen, um Transfusionsreaktionen durch Lewis-Antikörper mit Sicherheit ausschließen zu können.

b) Beim Vergleich der Anti-Le^a- und Anti-Le^b-Seren wurde festgestellt, daß die erstere Gruppe im Mittel höhere Titer erreichte als die zweite, jedoch war der Unterschied statistisch nicht zu sichern, so daß diesem Befund wahrscheinlich keine besondere Bedeutung zukommt; er dürfte wegen der geringen Zahl von Anti-Le^b-Seren zufallsbedingt sein.

c) Ebenso ließen sich die unterschiedlichen Titerwerte bei beiden Geschlechtern nicht sichern. Es erscheint möglich, daß die leicht erhöhten Werte bei den Männern nicht nur durch das Geschlecht, sondern vor allem dadurch bedingt sind, daß ein großer Teil der untersuchten Frauen der Gruppe der Schwangeren angehörte, während die Männer nur der Patientengruppe angehörten.

d) Es wurde nämlich festgestellt, daß die Patienten deutlich höhere Titerwerte (in der 3. Stufe signifikant) aufwiesen als die Schwangeren. Dies mag ein Hinweis dafür sein, daß Bluttransfusionen einen stärkeren antigenen Reiz darstellen als Lewis-Gruppen-ungleiche Schwangerschaften und daher einen größeren Sensibilisierungs- und Boosterungseffekt haben. Diese Auffassung steht im Einklang mit dem Befund, daß bei Feten und Neugeborenen die Lewis-Antigene auf den Erythrocyten noch kaum ausgebildet sind.

e) Ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Probanden und der Antikörper-Stärke ließ sich nicht feststellen. Die Vorstellung, daß mit zunehmendem Alter die Möglichkeiten einer Immunisierung zunehmen und damit die Antikörper-Titer ansteigen, ist offenbar nicht zutreffend.

6. Bromelinteste

Die Einführung des Bromelintests geht im wesentlichen auf die Arbeiten von Pirofsky (136) bzw. Pirofsky und Mangum (137) zurück. Ihren Untersuchungen zufolge treten falschnegative Ergebnisse nur äußerst selten und falschpositive Ergebnisse mit dieser Methode gar nicht auf. Die Empfindlichkeit wird sehr gut beurteilt, einige Antikörper konnten nur mit dem Bromelintest nachgewiesen werden. Speziell

für Lewis-Antikörper stellten die Autoren mit Hilfe von Titeruntersuchungen fest, daß die Empfindlichkeit des Bromelintests um zwei Verdünnungsstufen höher lag als die des Coombs-Tests.

a) Diese Befunde konnten bei den von uns durchgeführten Untersuchungen nicht bestätigt werden. Die Nachweisempfindlichkeit für Lewis-Antikörper war beim Bromelintest geringer als in allen Stufen des Dreistufen-Tests, auch in der 2. Stufe. Angesichts von 32% falschnegativen Ergebnissen ist der Bromelintest nach unseren Erfahrungen keineswegs als alleinige Methode zur Erfassung von Lewis-Antikörpern geeignet.

b) Andererseits erwies sich die Tendenz zu falschpositiven Ergebnissen (in der vorliegenden Untersuchung in 28% der Fälle), die bereits von Bässler und Beickert (17) beschrieben wurde, als sehr störend. Man müßte daher bei Anwendung des Bromelintests stets eine negative Kontrolle (Le(a-b-) Erythrocyten) mitführen, um falschpositive Resultate ausschalten zu können, aber auch dann erscheint der Wert des Bromelintests zum Nachweis von Lewis-Antikörpern wegen seiner geringen Empfindlichkeit sehr beschränkt zu sein.

7. IgG/IgM-Bestimmungen

Mit der Frage, welcher Immunglobulinklasse die Antikörper des Lewis-Systems angehören, hat sich besonders Schneider (164-169) beschäftigt. Er kommt dabei zu dem Ergebnis, daß die Globulinspezifität nicht einheitlich ist; es sind vielmehr drei Gruppen zu unterscheiden:

a) reine IgM-Antikörper, die vorwiegend in der Kälte und im Kochsalz-Milieu reagieren,

b) reine IgG-Antikörper, die vorwiegend in der Wärme und im Albumin-Milieu sowie im indirekten Coombs-Test reagieren und

c) Mischantikörper mit IgG- und IgM-Komponenten.

Dabei stehen die reinen IgM-Antikörper bei den von Schneider untersuchten Seren zahlenmäßig an der Spitze, gefolgt von den Mischantikörpern. Reine IgG-Antikörper waren selten und kamen nur bei Anti-Le^a-Seren vor.

Unsere Untersuchungen zeigten jedoch ein anderes Bild: Reine IgM-Antikörper, die in Schneiders Untersuchungen den größten Anteil ausmachten, konnten von uns nicht gefunden werden, weder mit monospezifischen Coombs-Seren (Anti-IgM und Anti-IgG) noch auf Grund der Ergebnisse im Dreistufen-Test. Weitgehende Übereinstimmung dagegen ergab sich in der Beurteilung reiner IgG-Seren, die auch in unserem Material relativ selten vorkamen (5%). Alle anderen untersuchten Seren (95%) sehen wir als Mischantikörper an. Sie reagierten in der für IgM-Antikörper typischen Weise bei Raumtemperatur im Kochsalz-Milieu, erfuhren jedoch in der 3. Stufe regelmäßig eine mehr oder weniger starke Titersteigerung. Die Vermutung, daß dies Ausdruck einer IgG-Komponente war, ließ sich mit Hilfe monospezifischer Antiseren bestätigen.

Als wichtigstes Ergebnis bleibt festzuhalten, daß bei allen 61 Seren, die untersucht wurden, ein IgG-Antikörper festgestellt wurde. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, daß alle Seren im indirekten Coombs-Test (mit polyvalentem Anti-Human-Gamma-Globulin-Serum) reagierten und auch hier ihre höchste Titerstärke erreichten.

8. Entstehung der Lewis-Antikörper

Nach Schneider (166) sind für Lewis-Antikörper entsprechend ihrer Globulinspezifität drei Entstehungmechanismen anzunehmen:

a) Spontanantikörper IgM
b) Immunantikörper IgG (Transfusionen, Schwangerschaften)
c) Mischantikörper IgM + IgG (Primäre "spontane" Entstehung mit sekundärer Immunisierung).

Die "spontane" Entstehung von Lewis-Antikörpern, die nach Schneider der häufigste Entstehungsmechanismus ist, scheint nach unseren Ergebnissen keine bedeutende Rolle zu spielen; reine IgM-Antikörper wurden nicht gefunden. Eine reine Immungenese war in drei Fällen (reine IgG-Antikörper) anzunehmen. Bei der Mehrzahl der Seren scheint es sich jedoch um Antikörper zu handeln, die "spontan" entstanden sind und sekundär durch gewisse Immunisierungsvorgänge wie z.B. Transfusionen oder Schwangerschaften Immuncharakter erworben haben.

Die zur Abklärung der Antikörperentstehung durchgeführte Befragung der Probanden bezüglich Transfusions- und Schwangerschaftsanamnese konnte die genannten Befunde nur zum Teil bestätigen. Von den drei Probanden mit reinen IgG-Antikörpern gaben zwei tatsächlich an, Bluttransfusionen erhalten zu haben, wobei es in einem der beiden Fälle (Serum Nr. 9, K.E.) offensichtlich zu einem Transfusionszwischenfall gekommen ist. In allen übrigen Fällen wären nach obigen Ausführungen ebenfalls Transfusionen oder Schwangerschaften zu erwarten gewesen, da es sich um Spontanantikörper mit sekundärer Immunisierung handeln sollte. Dies war jedoch nicht der Fall: Nur 29% der Befragten gab an, eine Transfusion erhalten zu haben.

Bei der Bewertung dieser Daten muß jedoch berücksichtigt werden, daß die Methode der Anamneseerhebung mit Hilfe selbst auszufüllender Fragebögen mit einem nicht unerheblichen Unsicherheitsfaktor belastet ist. Einem Teil der Befragten dürfte eine eventuell auch länger zurückliegende Transfusion überhaupt nicht oder nicht mehr bekannt gewesen sein. Andererseits muß aber auch angesichts der genannten Daten an andere Immunisierungsmöglichkeiten als Transfusion und Schwangerschaft gedacht werden (Impfungen, Infektionen).

9. Untersuchung der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften während eines Zeitraums von drei Wochen

In diesem Zusammenhang ist der Hinweis in einer Arbeit von Simmons et al. (175) von Interesse, daß Le(a+) Erythrocyten, die sie als 8 - 10%ige Suspension in Glucose-Citrat-Lösung bei 5°C aufbewahrt hatten, noch nach sechsmonatiger Lagerung verläßliche Ergebnisse mit Anti-Le^a-Seren ergaben. Alle anderen uns bekannten Arbeiten, die sich mit diesem Thema befassen, berichten dagegen von einem mehr oder minder starken Abfall der Agglutinabilität der Erythrocyten bei längerer Lagerung oder auch nach mehrmaligem Waschen (24, 41, 58, 73, 157). Man erklärt dies mit einem Ablösen bzw. Abwaschen der Lewis-Substanzen von den Erythrocyten; andererseits ist nach Auffassung von Grubb (56) und Sanger und Race (155) auch ein Beladen der Erythrocyten mit Lewis-Substanzen aus dem Plasma möglich. Schließlich geben auch die Transformationsexperimente von Sneath und Sneath (176) und von Mäkelä und Mäkelä (101, 102) deutliche Hinweise auf eine gewisse Labilität der Lewis-Erythrocyten-Eigenschaften. Es muß jedoch betont werden, daß unseres Wissens keine exakten Vorstellungen über die Art der Bindung der Lewis-Substanzen auf der Ery-

throcytenoberfläche existieren und daher auch die Mechanismen von Ablösung bzw. Anlagerung weitgehend unklar sind.

a) Nach unseren Ergebnissen spielen derartige Ablösungsvorgänge bei Le(a+b-) Erythrocyten innerhalb des für Blutkonserven üblichen Lagerungszeitraums von drei Wochen keine Rolle, obwohl die Agglutinationstiter in der 3. Stufe (im Gegensatz zu der 1. und 2. Stufe) etwas abfielen. In der serologischen Kreuzprobe ist es daher zum Nachweis eines Anti-Le^a nicht unbedingt erforderlich, frische Zellen zu verwenden, da nach unseren Untersuchungen das Le^a-Antigen auf den Erythrocyten auch nach drei Wochen noch stark genug ist, um einen entsprechenden Antikörper zuverlässig nachzuweisen.

b) Le(a-b+) Erythrocyten zeigten dagegen in allen Stufen während der dreiwöchigen Lagerung einen deutlichen Titerabfall. Offenbar hat die Le^b-Substanz also eine stärkere Tendenz, sich von den Erythrocyten abzulösen als die Le^a-Substanz. Liegt daher ein bekanntes Anti-Le^b im Empfängerserum vor, so wird man die Verträglichkeitsprobe mit frischen Erythrocyten durchführen müssen.

10. Persistenz der Lewis-Antikörper

Bei der Untersuchung der Persistenz der Lewis-Antikörper ergaben sich interessante Resultate: Von insgesamt 72 nachgewiesenen Antikörpern waren zum Zeitpunkt der Untersuchung (1976) elf nicht mehr vorhanden. Die Mehrzahl dieser Seren stammte aus den Jahren 1971/72 (vier Jahre vor der Untersuchung) ; sämtliche Seren aus dem letzten Zweijahreszeitraum 1975/76, aber auch diejenigen aus dem ersten Zeitraum 1967/68 waren dagegen noch nachweisbar. Bei der Titeruntersuchung ergaben sich nur geringe Unterschiede in der Agglu-

tinationsstärke der Seren aus den Jahren 1967 bis 1972 (also neun bis vier Jahre vor der Nachuntersuchung). Bei den Seren aus den folgenden Jahren ist dann jedoch ein starker Anstieg der Titerwerte festzustellen.

Da bei Erfassung der Lewis-Antikörper routinemäßig keine Titerbestimmung durchgeführt wurde und nur der anläßlich der Nachuntersuchung festgestellte Wert vorliegt, lassen sich für das einzelne Serum selbstverständlich keine Aussagen zur Persistenz machen. Wenn man jedoch davon ausgeht, daß die in den früheren Jahren entdeckten Antikörper keine signifikant niedrigeren Titer bereits bei ihrer Entdeckung hatten, sondern voraussetzt, daß die Ausgangstiter im Mittel etwa gleich hoch lagen, und wenn man weiterhin annimmt, daß die Seren in der Zwischenzeit keine Boosterung erfahren haben, so lassen sich für die Gesamtheit der Lewis-Antikörper dennoch Aussagen zur Persistenz machen.

Die in den drei Stufen festgestellten Antikörpertiter scheinen in den ersten sechs Jahren etwa um die Hälfte (also um eine Titerstufe) abzufallen. Eine Beurteilung der Titerentwicklung nach Ablauf der ersten sechs Jahre ist auf Grund der geringen Zahl der Seren, die aus den Jahren 1967 bis 1970 noch verfügbar war, nicht möglich. Immerhin läßt sich jedoch feststellen, daß die Antikörperaktivität auch nach zehn Jahren nicht unbedingt vollständig verschwinden muß, denn alle fünf Seren aus den ersten Jahren 1967 bis 1969 waren noch nachweisbar. Es ist also trotz des schnellen Abfalls der Titer in den ersten Jahren nicht ausgeschlossen, daß einige Antikörper auch zehn Jahre und länger persistieren können.

11. Komplikationen durch Lewis-Antikörper

Bei der Beurteilung der klinischen Bedeutung der Lewis-Antikörper sind im wesentlichen folgende zwei Fragen von Bedeutung:

a) Treten Transfusionszwischenfälle durch Lewis-Antikörper auf?

b) Sind Neugeborenen- und Schwangerschaftskomplikationen durch Lewis-Antikörper möglich?

a) Die erste Frage kann eindeutig mit Ja beantwortet werden, nachdem in der Literatur mindestens zwölf hämolytische und vier febrile Transfusionsreaktionen beschrieben sind (Literatur siehe Kapitel "Einleitung"). Unter den von uns befragten Lewis-Antikörper-Trägern ergaben sich bei zwei Personen deutliche Hinweise auf Transfusionsreaktionen. Ob es sich bei diesen tatsächlich um durch Lewis-Antikörper ursächlich bedingte hämolytische Zwischenfälle gehandelt hat, ließ sich zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht mehr feststellen.

b) Von besonderem Interesse ist die Frage der Neugeborenen- und Schwangerschaftskomplikationen, denn nimmt man für alle oder die Mehrzahl der Lewis-Antikörper die Globulinklasse IgG an, so ist in allen diesen Fällen mit einem Passieren der Plazentaschranke zu rechnen. Zu Recht wird jedoch von den meisten Autoren (22, 63, 66, 133, 166, 178) darauf hingewiesen, daß diese Tatsache noch keineswegs eine Schädigung des Feten im Sinne einer hämolytischen Anämie bedeuten muß, da auf den fetalen Erythrocyten die Lewis-Eigenschaften überhaupt nicht oder nur unvollständig ausgebildet sind. Es ist daher nicht verwunderlich, daß es in der Literatur unseres Wissens nur zwei Fälle gibt (110, 171), in denen Lewis-Antikörper für die Entstehung eines Morbus haemolyticus neonatorum angeschuldigt wurden. Somit

dürften auch die von uns bei zwei Frauen in der Anamnese festgestellten hämolytischen Neugeborenenkomplikationen nicht in ursächlichem Zusammenhang mit dem Lewis-Antikörper der Mutter stehen.

Weniger eindeutig ist die Frage des gehäuften Auftretens von Fehl- und Totgeburten im Zusammenhang mit Lewis-Antikörpern zu beantworten. So sehen z.B. Elbel et al. (43) einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Totgeburten und Lewis-Antikörper bei der Mutter als gesichert an; sie beschreiben jedoch nur zwei Familien mit insgesamt fünf Totgeburten. Guthof (61) berichtet über eine weitere Patientin mit einer Totgeburt und abgestorbenen Drillingen in der zweiten Schwangerschaft, bei der ein Lewis-Antikörper nachgewiesen wurde. Hässig et al. (63) fanden bei elf Schwangeren mit Lewis-Antikörpern fünf Aborte, zehn Totgeburten und nur 17 gesunde Kinder, halten aber dennoch einen Zusammenhang mit dem Antikörper für nicht wahrscheinlich. Derselben Ansicht sind Pettenkofer und Hoffbauer (133), die bei 43 Wöchnerinnen mit Lewis-Antikörpern acht Fehlgeburten und fünf Totgeburten fanden.

In unserem verhältnismäßig begrenzten Personenkreis waren drei Aborte und eine Frühgeburt zu verzeichnen. Bei zwei der acht Schwangerschaften, die nach Entdeckung des Lewis-Antikörpers eintraten, traten derartige Komplikationen auf. Zwar ist die Zahl der Fälle in der vorliegenden Untersuchung zu klein, um fundierte Aussagen machen zu können, jedoch ist unter Einbeziehung der anderen in der Literatur beschriebenen Fälle eine gewisse Koinzidenz von Lewis-Antikörpern und Schwangerschaftskomplikationen nicht von der Hand zu weisen. Es dürfte jedoch schwierig sein, einen ursächlichen Zusammenhang zweifelsfrei zu beweisen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden 80 Lewis-Antikörper untersucht, die im Laufe der vergangenen zehn Jahre in der Tübinger Blutzentrale bei Patienten und Schwangeren erfaßt worden waren; bei 61 von ihnen konnte zum Zeitpunkt der Untersuchung noch eine Antikörperaktivität nachgewiesen werden.
Im einzelnen ergaben sich folgende Ergebnisse:

1. Die Mehrzahl der Seren stammte von Personen der Blutgruppe Le(a-b-). Es wurden jedoch auch ein Anti-Le^a-Träger der Gruppe Le(a-b+) und zwei Anti-Le^b-Träger der Gruppe Le(a+b-) gefunden.
2. Unter den Trägern von Lewis-Antikörpern ist der Anteil der Personen der Blutgruppe 0 mit 19% (Normalwert 42%) hochsignifikant erniedrigt ($p < 0{,}001$). Auf der anderen Seite ist bei den Anti-Le^a-Trägern der Anteil der Gruppe A mit 59% (Normalwert 43%, $p < 0{,}001$) und bei den Anti-Le^b-Trägern der B-Anteil mit 40% (Normalwert 11%, $p < 0{,}001$) stark erhöht.
3. Bei der Untersuchung des serologischen Verhaltens der Lewis-Antikörper im Dreistufen-Test zeigte sich, daß 45 der 61 in allen drei Stufen (1. Stufe: Kochsalz-Milieu, 2. Stufe: Konglutinin-Milieu, 3. Stufe: indirekter Coombs-Test) reagierten; 13 Seren waren in der 1. und 3. Stufe, und drei Seren nur in der 3. Stufe positiv. Alle Seren ließen sich somit im Coombs-Test nachweisen.
4. Von den 13 Seren, die lediglich in der 2. Stufe negativ waren, ergaben vier positive Resultate im Hochprotein-Slide-Schaukel-Test.
5. a) Bei der Titerbestimmung der Seren ergab sich, daß der indirekte Coombs-Test mit Abstand die empfindlichste Methode zum Nachweis von Lewis-Antikörpern

ist, gefolgt von der 1. Stufe und der 2. Stufe.

b) Die Anti-Le^a-Seren hatten im Mittel höhere Titer als die Anti-Le^b-Seren (Unterschied nicht signifikant).

c) Weiterhin wurde festgestellt, daß die männlichen Probanden höhere Titerwerte erreichten als die weiblichen (nicht signifikant)

d) und daß auch in der Gruppe der Patienten die Titer höher lagen als in der Gruppe der Schwangeren ($p < 0,05$).

e) Ein Zusammenhang der Titerstärke mit dem Alter der Probanden konnte nicht festgestellt werden.

6. Der Bromelintest erwies sich bei unseren Untersuchungen als nicht sehr geeignet zum Nachweis von Lewis-Antikörpern:

a) Nur in 68% der Fälle war er positiv, bei 32% zeigte er falschnegative Ergebnisse; dabei handelte es sich vornehmlich um titerschwache Seren.

b) Weiterhin traten in 28% der Fälle falschpositive Resultate auf, wobei sich kein Zusammenhang mit der Titerstärke der Seren feststellen ließ.

7. Bei der Untersuchung der Globulinspezifität mit Hilfe monospezifischer Coombs-Seren ergab sich, daß alle untersuchten Seren eine IgG-Komponente besaßen. Drei von ihnen (5%) waren reine IgG-Antikörper, bei den restlichen 58 (95%) handelte es sich um Mischantikörper mit IgG- und IgM-Anteil.

8. a) Le(a+b-) Erythrocyten zeigten nach dreiwöchiger Lagerung keinen wesentlichen Abfall ihrer Agglutinabilität. Während die Titer in der 1. und 2. Stufe völlig konstant blieben, fielen die Werte im Coombs-Test merklich ab.

b) Le(a-b+) Erythrocyten zeigten in allen drei Stufen einen etwa gleichmäßigen Titerabfall, der deutlich höher lag als bei den Le(a+b-) Erythrocyten.

9. Von 72 Seren, bei denen ein Lewis-Antikörper sicher nach-

gewiesen worden war, waren zum Zeitpunkt der Untersuchung noch 61 positiv. Titerberechnungen ergaben Hinweise auf ein deutliches Absinken der Antikörperaktivität, besonders in den ersten Jahren nach ihrem Auftreten. Es konnten jedoch auch bis zu zehn Jahre persistierende Antikörper nachgewiesen werden.

10. Eine Befragung zur Anamnese ergab, daß 22 (29%) der Lewis-Antikörper-Träger eine oder mehrere Bluttransfusionen erhalten hatten; bei zwei Patienten (9% der Transfundierten) war es zu Transfusionsreaktionen gekommen.
Unter den Lewis-Antikörper-Trägerinnen waren sechs Schwangerschafts- und Neugeborenenkomplikationen (drei Aborte, eine Frühgeburt und zwei Fälle von Morbus haemolyticus neonatorum) feststellbar, bei denen eine kausale Beteiligung der Lewis-Antikörper jedoch nicht zu sichern war.

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1. Andersen, J.: Modifying influence of the secretor gene on the development of the ABH substance. Vox Sang. 3, 251 - 261 (1958).
2. Andersen, J.: On the genetics of the Lewis system. Acta path. microbiol. scand. 47, 445 - 448 (1959).
3. Andersen, J.: Serological studies on two Lewis sera (socalled anti-X-sera) with a note on the "X" character. Acta path. microbiol. scand. 48, 374 - 384 (1960).
4. Andresen, P.H.: Blood group with characteristic phenotypical aspects. Acta path. microbiol. scand. 24, 616 - 618 (1947).
5. Andresen, P.H.: The blood group system L. A new blood group L_2. A case of epistasy within the blood groups. Acta path. microbiol. scand. 25, 728 - 731 (1948).
6. Andresen, P.H.: Relations between the ABO, secretor/non-secretor, and Lewis systems with particular reference to the Lewis system. Amer. J. hum. Genet. 13, 396 - 412 (1961).
7. Andresen, P.H.: Demonstration of Le^x substance in the saliva of ABH nonsecretors. Vox Sang. 23, 262 - 269 (1972).
8. Andresen, P.H., A. Andersen, K. Jordal et K. Henningsen: Corrélation entre le système Lewis et le système sécréteur - non sécréteur. (Recherches sur 71 familles.) Rev. d'Hém. 5, 305 - 314 (1950).

9. Andresen, P.H., S.T. Callender, R.A. Fisher, R. Grubb, W.T.J. Morgan, M.M. Pickles and R.R. Race: A notation for the Lewis and Lutheran blood group systems. Nature 163, 580 - 581 (1948).

10. Andresen, P.H. and K. Henningsen: The Lewis blood group system and the X system in 5 tables. Acta haemat. 5, 123 - 127 (1951).

11. Andresen, P.H. and K. Jordal: An incomplete agglutinin related to the L (Lewis) system. Acta path. microbiol. scand. 26, 636 - 638 (1949).

12. Annison, E.F. and W.T.J. Morgan: Studies in immunochemistry. 10. The isolation and properties of Lewis (Le^a) human blood group substance. Biochem. J. 50, 460 - 472 (1952).

13. Arcilla, M.B. and P. Sturgeon: Studies on the secretion of blood group substances II. Observations on the red cell phenotype Le(a-b-x-). Vox Sang. 25, 72 - 87 (1973).

14. Arcilla, M.B. and P. Sturgeon: Le^x, the spurned antigen of the Lewis blood group system. Vox Sang. 26, 425 - 438 (1974).

15. Arteaga, C., M. Salazar-Mallén, E.L. Ugalde and A. Vélev-Orozco: Blood agglutinogens of the Mexicans. Ann. Eugen. 16, 351 - 358 (1952).

16. Baer, H., J. Naylor, N. Gibbel and R.F. Rosenfield: The production of precipitating antibody in chickens to a substance present in the fluids of nonsecretors of blood groups A, B and O. J. Immunol. 82, 183 - 189 (1959).

17. Bässler, E. und A. Beickert: Zur klinischen Verwendbarkeit von Bromelin AWD im erweiterten Kreuzversuch und zum Nachweis von Autoantikörpern.
Dtsch. Ges.wesen 21, 2.296 - 2.299 (1966).

18. Barnicot, M.A. and S.D. Lawler: A study of the Lewis, Kell, Lutheran and P blood group systems and the ABH secretion in West African Negroes.
Amer. J. phys. Anthrop. 11, 83 - 90 (1953).

19. Bertinshaw, D., S.D. Lawler, H.A. Holt, B.H. Kirman and R.R. Race: The combination of blood groups in a sample of 475 people in a London hospital.
Ann. Eugen. 15, 234 - 242 (1950/51).

20. Bianco, J., E. Silverstoni, S.D. Lawler, R.Marshall and M. Sinascalco: Further contributions to the study of Lewis and secretor characters.
Vox Sang. 5, 337 - 348 (1960).

21. Boettcher, B. and R. Kenny: A qualitative study of Le^a, A and H antigens in salivas of Australian Caucasians and Aborigines.
Human Heredity 21, 334 - 345 (1971).

22. Bowman, H.S.: Prenatal serodiagnosis of blood group sensitization.
Am. J. Obstet. Gynec. 101, 614 - 632 (1968).

23. Brendemoen, O.J.: Studies of agglutination and inhibition in two Lewis antibodies.
J. Lab. clin. Med. 34, 538 - 542 (1949).

24. Brendemoen, O.J.: Further studies of agglutination and inhibition in the Le^aLe^b system.
J. Lab. clin. Med. 36, 335 - 341 (1950).

25. Brendemoen, O.J.: Some factors influencing Rh immunization during pregnancy.
Acta path. microbiol. scand. 31, 579 - 583 (1952).

26. Brendemoen, O.J.: Development of the Lewis blood group in the newborn.
Acta path. microbiol. scand. 52, 55 - 58 (1961).

27. Brendemoen, O.J. and K. Aas: Hemolytic transfusion reaction probably caused by anti-Le^a.
Acta med. scand. 141, 458 - 460 (1952).

28. Brockmüller, K.D.: Zusammenhänge zwischen Krankheiten und dem ABO-Blutgruppensystem.
Tübingen: Inaug. Diss. 1962.

29. Brown, P.C., L.E. Glynn and E.J. Holborow: $Lewis^a$ substance in saliva. A qualitative difference between secretors and non-secretors.
Vox Sang. 4, 1 - 12 (1959).

30. Busch, H., B. v.Eisenhart Rothe und E. Hochweller: Häufigkeit irregulärer Antikörper bei Patienten- und Schwangerenuntersuchungen.
Münch. med. Wschr. 112, 341 - 351 (1970).

31. Ceppellini, R.: On the genetics of secretor and Lewis characters: a family study.
Proc. 5th Int. Cong. Blood Transf., Paris, 207 - 211 (1955).

32. Ceppellini, R.: Nuova interpretazione sulla genetica dei caratteri Lewis eritrocitari e salivari derivante dall' analisi di 87 famiglie.
Ric. sci. Mem. (Suppl.) 25, 3 - 9 (1955).

33. Ceppellini, R.: Immunogenetica I. - Analisi fenotipica al livello submolecolare: le specifità serologiche multiple dei mucoide gruppospecifici salivari.
Folia hered. path. 8, 201 - 226 (1959).

34. Ceppellini, R. e M. Sinascalco: Una nuova ipotesi genetica per il sistema Lewis secretore e suoi riflessi riguardi di alcune evidenza di linkage con altri loci.
Revista dell' Istituto Sieroterapico Italiano 30, 431 - 445 (1955).

35. Ceppellini, R., L.C. Dunn e F. Innella: Immunogenetica II. Analisi genetica formale dei caratteri Lewis con particolare riguardo alla natura epistatica della specifità serologica Le^b.
Folia hered. path. 8, 261 - 296 (1959).

36. Cheese, I.A.F.L. and W.T.J. Morgan: Two serologically active trisaccharides isolated from human blood group A substance.
Nature 191, 149 - 150 (1961).

37. Chester, M.A. and W.M. Watkins: α-L-fucosyltransferases in human submaxillary gland and stomach tissues associated with the H, Le^a and Le^b blood-group characters and ABH secretor status.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 34, 835 - 842 (1969).

38. Chindanayingyong, G., T.T. Sasaki and T.J. Greenwalt: Blood groups of the Thais.
Transfusion, Philad. 7, 269 - 276 (1967).

39. Côté, H.R. and W.T.J. Morgan: Some nitrogen-containing disaccharides isolated from human blood-group A substance.
Nature 178, 1.171 - 1.172 (1956).

40. Crookston, M.C., C.A. Tilley and J.H. Crookston: Human blood chimaera with seeming breakdown of immune tolerance.
Lancet 1970 II, 1.110 - 1.120.

41. Cutbush, M., E. Giblett and P. Mollison: Demonstration of the phenotype Le(a+b+) in infants and in adults.
Brit. J. Haemat. 2, 210 - 220, (1956).

42. Dorf, M.E., S.Y. Eguro, G. Cabrera, E.J. Yunis, J. Swanson and D.B. Amos: Detection of cytotoxic non HL-A - antisera I. Relationship to anti-Le^a.
Vox Sang. 22, 447 - 456 (1972).

43. Elbel, H., O. Prokop und F. Schleyer: Der Lewis-Blutfaktor als Ursache von Reihenfehlgeburten?
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12, 204 - 206 (1952).

44. Furuhata, T. and R. Ueyema: On the new antigen-antibody "T and anti-T precipitin".
Tokyo Izisini 3120, 271 - 273 (1939).

45. Garraty, G. and G. Kleinschmidt: Two examples of anti-Le^b detected in the sera of patients with the Lewis phenotype Le(a+b-).
Vox Sang. 10, 567 - 571 (1965).

46. Geigy: Wissenschaftliche Tabellen. Red. K. Diem und C. Leutner, 7. Aufl.
Basel: J.R. Geigy A.G., Pharma, 1968 .

47. Giles, C.M.: Survey of uses for ficin in blood group serology.
Vox Sang. 5, 467 - 471 (1960).

48. Glynn, A.A., L.E. Glynn and E.J. Holborow: The secretor status of rheumatic fever patients.
Lancet 1956 II, 759 - 762.

49. Greenwalt, T.J.: Confirmation of linkage between Lutheran and secretor genes.
Amer. J. hum. Genet. 13, 69 - 88 (1961).

50. Griffits, J.J.: Crossmatching blood for transfusion. An analysis of 127,178 transfusions at John Eliott Blood Bank.
Proc. 7th Int. Cong. Blood Transf., Rome, 346 - 350 (1959).

51. Grollman, A.P. and D.M. Marcus: Enzymatic incorporation of fucose into blood group H substance.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 25, 542 - 548 (1966).

52. Grollmann, E.F., A. Kobata and V. Ginsburg: An enzymatic basis for Lewis blood types in man.
J. clin. Invest. 48, 1.489 - 1.494 (1969).

53. Grollmann, E.F., A. Kobata and V. Ginsburg: Enzymatic basis of blood types in man.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 169, 153 - 158 (1970).

54. Grubb, R.: Correlation between Lewis blood group and secretor character in man.
Nature 162, 933 (1948).

55. Grubb, R.: Quelques aspects de la complexité des groupes ABO.
Rev.d'Hém. 5, 268 - 275 (1950).

56. Grubb, R.: Observations on the human group system Lewis.
Acta path. microbiol. scand. 28, 61 - 81 (1951).

57. Grubb, R.: Zur Genetik des Lewis-Systems.
Naturwissenschaften 40, 560 - 561 (1953).

58. Grubb, R. and W.T.J. Morgan: The "Lewis" blood group characters of erythrocytes and body-fluids.
Brit. J. exp. Path. 30, 198 - 208 (1949).

59. Gundolf, F.: Anti-A_1Le^b in serum of a patient of a blood group A_1h.
Vox Sang. 25, 411 - 419 (1973).

60. Gunson, H.H. and V. Latham: An agglutinin in human serum reacting with cells from Le(a-b-) non-secretor individuals.
Vox Sang. 22, 344 - 352 (1972).

61. Guthof, O.: Beitrag zur Frage der Bedeutung von Anti-Lewis-Agglutininen im Serum Schwangerer. Klin. Wschr. 31, 164 - 166 (1953).

62. Habibi, B., A. Gerbal and C. Salmon: A papain-bromelin-polybrene four-channel autoanalyzer system for blood group antibody screening. (Analysis of 22,912 sera.) Vox Sang. 25, 289 - 297 (1973).

63. Hässig, A., W. Meyer und D. Thommen: Zur klinischen Bedeutung des Lewis-Blutgruppensystems. Schweiz. med. Wschr. 85, 786 - 787 (1955).

64. Hakamori, S. and G.D. Strycharz: Investigations on cellular blood group substances I. Isolation and chemical composition of blood-group ABH and Le^b isoantigens of sphingoglycolipid nature. Biochemistry 7, 1.279 - 1.286 (1968).

65. Hearn, V.M., Z.G. Smith and W.M. Watkins: An α-N-acetyl-D-galactosaminyl transferase associated with human blood-group A character. Biochem. J. 109, 315 - 317 (1968).

66. Henning, W. in: Wolff, J. und O. Fenner: Podiumsdiskussion. Bibl. haemat. (Basel) 30, 292 - 297 (1965).

67. Holländer, L. und A. Hässig: Zur klinischen Bedeutung des Lewis-Blutgruppensystems. In: Andresen, P.H.: Papers in dedication. Kopenhagen: Munksgaard 1957 (pp. 109 - 113).

68. Hoppe, H.M.: Blutgruppenserologische Untersuchungen an Schwangeren. Biotest-Mitt. 25, 9 - 12 (1968).

69. Iseki, S., S. Masaki and K. Shibasaki: Studies on Lewis blood group system I. Le^c blood group factor. Proc. imp. acad. Japan 33, 492 - 497 (1957).

70. Iseki, S., S. Masaki and K. Shibasaki: Studies on Lewis blood group system II. Distribution and hereditiy of Le^c blood group factor. Proc. imp. acad. Japan 33, 686 - 691 (1957).

71. Jeannet, M., M. Schapira et C. Magnin: Mise en évidence d'anticorps lymphocytotoxiques dirigés contre les antigènes A et B et contre des antigènes d'histocompatibilité non - HL-A. Schweiz. med. Wschr. 104, 152 (1974).

72. Jordal, K.: The Lewis blood groups in children. Acta path. microbiol. scand. 39, 399 - 406 (1956).

73. Jordal, K.: The Lewis blood group Le^a in adults. Dan. med. Bull. 4, 210 - 217 (1957).

74. Jordal, K.: The Lewis factors Le^b and Le^x and a family series tested by anti-Le^a, anti-Le^b, and anti-Le^x. Acta path. microbiol. scand. 42, 269 - 284 (1958).

75. Jordal, K. and S. Lyndrup: The distribution of C-D and Le^a in 1,000 mother-child combinations. Acta path. microbiol. scand. 31, 476 - 480 (1952).

76. Kaarsalo, E., A.E. Kortekangas, P. Tippett and J. Hamper: A contribution to the blood group frequences in Finns. Acta path. microbiol. scand. 54, 287 - 290 (1962).

77. Kabat, E.A. and S. Leskowitz: Immunochemical studies on blood groups XVII. Structural units involved in blood group A and B specifity. J. Amer. Chem. Soc. 77, 5.159 - 5.164 (1955).

78. Kaklamanis, E., E.J. Holborow and L.E. Glynn: A method for differentiating homozygous from heterozygous secretors of ABH blood-group substances. Its application to the study of secretor status in rheumatic fever. Lancet 1964 I, 788 - 790.

79. Kelso, J.: Quantitative aspects of Lewis-secretor interaction in saliva. Vox Sang. 14, 282 - 288 (1968).

80. Kissmeyer-Nielsen, F.: Irregular blood group antibodies in 200,000 individuals. Scand. J. haemat. 2, 331 - 342 (1965).

81. Kobata, A., E.F. Grollman and V. Ginsburg: An enzymatic basis for blood type A in humans. Arch. Biochem. Biophys. 124, 609 - 612 (1968).

82. Kobata, A., E.F. Grollman and V. Ginsburg: An enzymatic basis for blood type B in humans. Biochem. Biophys. Res. Comm. 32, 272 - 277 (1968).

83. Kornstad, L.: Anti-Le^b in the serum of Le(a+b-) and Le(a-b-) persons: Absorption studies with erythrocytes of different ABO and Lewis phenotypes. Vox Sang. 16, 124 - 129 (1969).

84. Kreyszig, E.: Statistische Methoden und ihre Anwendung, 3. Aufl. Göttingen: Vandenhoek & Ruprecht 1968.

85. Krieger, V.J. and R.T. Simmons: The second example of anti-Lewis serum found in Australia. Med. J. Austr. 1949 I, 85 - 86.

86. Lamm, L.U., F. Kissmeyer-Nielsen and K. Henningsen: Linkage and association studies of two phosphoglucomutase loci (PGM_1 and PGM_3) to eighteen other markers. Analysis of the segregation at the marker loci. Human Heredity 20, 305 - 318 (1970).

87. Lauer, A., J. Clauss und H.H. Hoppe: Die Lewis-Blutgruppen als Ursache von Transfusionszwischenfällen.
Dtsch. med. Wschr. 79, 1.869 - 1.870 (1954).

88. Lawler, S.D.: Blood group substances in human milk.
Proc. 7th Congr. europ. Soc. Haemat., London, part II, 1.219 - 1.222 (1960).

89. Lawler, S.D. and R. Marshall: Significance of the presence of Lewis substances in serum during infancy.
Nature 190, 1.020 (1961).

90. Lawler, S.D. and R. Marshall: Lewis and secretor characters in infancy.
Vox Sang. 6, 541 - 554 (1961).

91. Lawler, S.D., R. Marshall and D.F. Roberts: The Lewis and secretor characters in the Fulani and Habe.
Ann. Hum. Genet., Lond. 24, 271 - 282 (1960).

92. Levine, P.H. and M. Celano: The antigenicity of Lewis (Le^a) substance in saliva coated on to tanned red cells.
Vox Sang. 5, 53 - 61 (1960).

93. Levine, P.H., E. Robinson, M. Celano, O. Briggs and L. Falkinburg: Gene interaction resulting in suppression of blood group substance B.
Blood 10, 1.100 - 1.108 (1955).

94. Lewis, M., H. Kaita and B. Chown: The blood groups of a Japanese population.
Amer. J. hum. Genet. 9, 274 - 283 (1957).

95. Lloyd, K.O. and E.A. Kabat: Some products of the degradation of blood group substances by alkaline borohydride.
Biochem. Biophys. Res. Comm. 16, 385 - 390 (1964).

96. Lloyd, K.O. and E.A. Kabat: Immunochemical studies XLI. Proposed structures for the carbohydrate portions of blood group A, B, H, Lewis^a, and Lewis^b substances.
Proc. nat. Acad. Sci., Wash. 61, 1.470 - 1.477 (1968).

97. Lloyd, K.O., E.A. Kabat, E.J. Layug and F. Gruezo: Immunochemical studies on blood groups XXXIV. Structures of some oligosaccharides produced by alkaline degradation of blood-group A, B, and H substances.
Biochemistry 5, 1.489 - 1.501 (1966).

98. Lloyd, K.O., E.A. Kabat and E. Licerio: Immunochemical studies on blood groups XXXVIII. Structures and activities of oligosaccharides produced by alkaline degradation of blood group Lewis^a substance. Proposed structure of the carbohydrate chains of human blood-group A, B, H, Le^a, and Le^b substances.
Biochemistry 7, 2.976 - 2.990 (1968).

99. Lloyd, K.O., E.A. Kabat and R.F. Rosenfield: Immunochemical studies on blood groups XXXV. The activity of fucose-containing oligosaccharides isolated from human blood-group A, B, and H substances by alkaline degradation.
Biochemistry 5, 1.502 - 1.507 (1966).

100. Lodge, T.W. and A. Usher: Lewis blood group substances in seminal fluid.
Vox Sang. 7, 329 - 333 (1962).

101. Mäkelä, O. and P. Mäkelä: Le^b antigen; studies on its occurance in red cells, plasma and saliva.
Ann. Med. exp. Fenn. 34, 157 - 162 (1956).

102. Mäkelä, O., P. Mäkelä and A. Kortekangas: In vitro transformation of Lewis blood groups of erythrocytes.
Ann. Med. exp. Fenn. 45, 159 - 164 (1967).

103. Marcus, D.M.: The ABO and Lewis blood-group system. Immunochemistry, genetics and relation to human disease.
New Engl. J. Med. 280, 994 - 1.006 (1969).

104. Marcus, D.M.: Discussion: The nature of the Le^a and Le^b antigens in human plasma.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 169, 161 - 163 (1970).

105. Marcus, D.M. and L.E. Cass: Glycosphingolipids with Lewis blood group activity: Uptake by human erythrocytes.
Science 164, 553 - 555 (1969).

106. Marcus, D.M. and A.P. Grollman: Studies of blood group substances I. Caprine precipitating antisera to human Le^a and Le^b blood group substance.
J. Immunol. 97, 867 - 875 (1966)

107. Marr, A.M.S., A.S.R. Donald and W.T.J. Morgan: Two new oligosaccharides obtained from an Le^a active glycoprotein.
Biochem. J. 110, 789 - 791 (1968).

108. Marr, A.M.S., A.S.R. Donald, W.M. Watkins and W.T.J. Morgan: Molecular and genetic aspects of human blood-group Le^b specifity.
Nature 215, 1.345 - 1.349 (1967).

109. Matson, G.A., J. Coe and J. Swanson: Hemolytic transfusion reaction due to anti-Le^a.
Blood 10, 1.236 - 1.240 (1955).

110. Mellone, O., F. Ottensooser e O. Yahn: Identifição de anticorpo Lewis a, causa provável de doença haemolítica de um recém- nascido.
Rev. paulista Med. 42, 38 - 47 (1953).

111. Merrild-Hansen, B. and G. Munk-Andersen: Haemolytic transfusion reaction caused by anti-Le^a.
Vox Sang. 2, 109 - 113 (1957).

112. Miller, E.B., R.E. Rosenfield and P. Vogel: On the incidence of some of the new blood group agglutinogens in Chinese and Negroes.
Amer. J. phys. Anthrop. 9, 115 - 126 (1951).

113. Miller, E.B., R.E. Rosenfield, P. Vogel, G. Haber and N. Gibbel: The Lewis blood factors in American negroes.
Amer. J. phys. Anthrop. 12, 427 - 444 (1954).

114. Mohr, J.: The Lutheran-secretor linkage: estimation from combined available data.
Acta genet. Basel 13, 334 - 342 (1963).

115. Mohr, J.: Genetics of fourteen marker systems: association and linkage relations.
Acta genet. Basel 16, 1 - 58 (1966).

116. Morgan, W.T.J.: Nature and relationship of specific products of the human blood-group and secretor genes.
Nature 166, 300 - 302 (1950)

117. Morgan, W.T.J.: The Croonian Lecture. A contribution to human biochemical genetics; the chemical basis of blood-group specifity.
Proc. roy. Soc. B 151, 308 - 347 (1960).

118. Morgan, W.T.J. and W.M. Watkins: Some aspects of the biochemistry of the human blood-group substances.
Brit. med. Bull. 15, 109 - 113 (1959).

119. Morgan, W.T.J. and W.M. Watkins: Genetical and biochemical aspects of human blood-group A, B, H, Le^a and Le^b specifity.
Brit. med. Bull. 25, 30 - 34 (1969).

120. Moulinier, J.: Deux accidents transfusionels dûs á l'anticorps anti-Lewis (anti-Le^a).
Proc. 7^{th} Cong. Int. Soc. Blood Transf., Rome, 727 - 730 (1959).

121. Mourant, A.E.: A "new" human blood group antigen of frequent occurance.
Nature 158, 237 - 238 (1946).

122. Nagel, V. und V. Sachs: Irreguläre Antikörper bei Blutspendern unter besonderer Berücksichtigung der Rh-Antikörper.
Ärztl.Forsch. 18, 590 - 597 (1964).

123. Neerhout, R.C. and P.H. Sturgeon: Disorders of hematopoiesis.
In: Assali, N.S.: Pathophysiology of gestation. Vol. III: Fetal and neonatal disorders.
New York: Academic Press 1972 (pp. 335 - 453).

124. Nicholas, J.W., W.F. Jenkins and W.L. Marsh: Human blood chimeras: a study of surviving twins.
Brit. med. J. 1957 I, 1.458 - 1.460.

125. Otten, J.-E.: Häufigkeit irregulärer Blutgruppenantikörper im chirurgischen Patientengut unter Berücksichtigung einer Altersverteilung.
Tübingen: Inaug. Diss. 1975.

126. Painter, T.J., W.M. Watkins and W.T.J. Morgan: Isolation of a B-specific disaccharide from human blood-group B substance.
Nature 193, 1.042 - 1.044 (1962).

127. Painter, T.J., W.M. Watkins and W.T.J. Morgan: Isolation of two serologically active trisaccharides from human blood-group B substance.
Nature 199, 282 - 283 (1963).

128. Painter, T.J., W.M. Watkins and W.T.J. Morgan: Serologically active fucose-containing oligosaccharides isolated from human blood-group A and B substances.
Nature 206, 594 - 597 (1965).

129. Peterson, L.T. and R. Chisholm: A hemolytic transfusion reaction due to anti-Le^a.
Proc. 6th Cong. Int. Soc. Blood Transf.
59 - 62 (1958).

130. Pettenkofer, H.J.: Serologie und Vererbung des Lewis-Blutgruppensystems.
Z. Immunit. Forsch. 110, 217 - 227 (1953).

131. Pettenkofer, H.J.: Zur Genetik des Lewis-Blutgruppensystems.
Naturwissenschaften 40, 321 - 322 (1953).

132. Pettenkofer, H.J.:
Bemerkungen über die Genetik des Lewis-Blutgruppensystems.
Naturwissenschaften 41, 46 (1954).

133. Pettenkofer, H.J. und H. Hoffbauer: Über die Bedeutung des Lewis-Blutgruppensystems für die Entstehung eines Morbus haemolyticus neonatorum.
Zbl. Gynäk. 76, 576 - 583 (1954).

134. Pettenkofer, H.J. und M. Petry: Weitere Beobachtungen über die Isoimmunisierung während der Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 75, 12 - 20 (1953).

135. McPherson, C.R. and M. Christiansen: Antibody identification in blood-bank-service.
Ohio State Med. J. 56, 53 - 55 (1960).

136. Pirofsky, B.: The use of bromelin in establishing a standard cross-match.
Amer. J. clin. Path. 32, 350 - 356 (1959).

137. Pirofsky, B. and M.E. Mangum: Use of bromelin to demonstrate erythrocyte antibodies.
Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 101, 49 - 52 (1959).

138. Polley, M.J. and P.L. Mollison: The role of complement in the detection of blood group antibodies: special reference to the anti-globulin test.
Transfusion, Philad. 1, 9 - 22 (1961).

139. Potapov, M.I.: Detection of the antigen of the Lewis system, characteristic of the erythrocytes of the secretory group Le(a-b-).
Probl. Haematol., Moscow, 11, 45 - 49 (1970).

140. Potapov, M.I.: Production of immune anti-Lewis-sera in goats.
Vox Sang. 30, 211 - 213 (1976).

141. Pschyrembel, W.: Klinisches Wörterbuch, 251. Aufl.
Berlin: Walter de Gruyter 1972.

142. Race, C., D. Ziderman and W.M. Watkins: An α-D-galactosyltransferase associated with the blood-group B character.
Biochem. J. 107, 733 - 735 (1968).

143. Race, R.R. and R. Sanger: Blood groups in man, 6th edition.
Oxford: Blackwell Scientific Publications 1975.

144. Race, R.R., R. Sanger, S.D. Lawler and D. Bertinshaw: The Lewis blood groups of 79 families.
Brit. J. exp. Path. 30, 73 - 83 (1949).

145. Rasch, L.H.: Das Lewis-Blutfaktorensystem.
Z. Immunit. Forsch. 107, 434 - 441 (1950).

146. Rege, V.P., T.J. Painter, W.M. Watkins and W.T.J. Morgan: Three new trisaccharides obtained from human blood-group A, B, H and Le^a substances: possible sugar sequences in the carbohydrate chains.
Nature 200, 532 - 534 (1963).

147. Rege, V.P., T.J. Painter, W.M. Watkins and W.T.J. Morgan: Isolation of serologically active fucose-containing oligosaccharides from human blood-group H substance.
Nature 203, 360 - 363 (1964).

148. Rege, V.P., T.J. Painter, W.M. Watkins and W.T.J. Morgan: Isolation of a serologically active, fucose-containing, trisaccharide from human blood-group Le^a substance.
Nature 204, 740 - 742 (1964).

149. Richtlinien mit Information zur Blutgruppenbestimmung und Bluttransfusion.
Köln: Deutscher Ärzteverlag 1968.

150. Rodic, G.: Häufigkeit und Bedeutung irregulärer Blutgruppenantikörper.
Frankfurt/Main: Inaug. Diss. 1970.

151. Rosenfield, R.E., G. Haber, F. Kissmeyer-Nielsen, J.A. Jack, R. Sanger and R.R. Race: Ge, a very common red-cell antigen.
Brit. J. Haemat. 6, 344 - 349 (1960).

152. Rosenfield, R.E. and P. Vogel: The identification of haemagglutinins with red cells altered with trypsin.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 13, 213 - 219 (1951).

153. Salmon, C.H. et R. Malassenet: Considérations sur les anticorps anti-Lewis et pourcentage des différents phénotypes Lewis chez les donneurs de sang de Paris.
Rev. d'Hém. 8, 183 - 188 (1953).

154. Sanger, R. and R.R. Race: The combination of blood groups in a sample of 250 people.
Ann. Eugen. 15, 77 - 90 (1950/51).

155. Sanger, R. and R.R. Race: The Lutheran-Secretor linkage in man: Support for Mohr's findings.
Heredity 12, 513 - 520 (1958).

156. Scheffler, W.: Lewis-System und Schwangerschaft.
Zbl. Gynäk. 81, 1.785 - 1.788 (1959).
157. Scheffler, W.: Technik und Wert der Bestimmung der Lewis-Faktoren und die Gewinnung von Antiseren.
Fol. haemat. (Leipzig) 76, 232 - 237 (1959).
158. Schiff, F. und H. Sasaki: Der Ausscheidungstypus, ein auf serologischem Wege nachweisbares mendelndes Merkmal.
Klin. Wschr. 11, 1.426 - 1.429 (1932).
159. Schiff, F. und H. Sasaki: Über die Vererbung des serologischen Ausscheidungstypus.
Z. Immunit. Forsch. 77, 129 - 139 (1932).
160. Schiffman, G. and E.A. Kabat: Oligosaccharides of blood-group A substance from ovarian cyst fluid.
Federation Proc. 20, 67 (1961).
161. Schiffman, G., E.A. Kabat and S. Leskowitz: Immunochemical studies XXVI. The isolation of oligosaccharides from human ovarian cyst blood-group A substance including two disaccharides and a trisaccharide involved in the specifity of the blood-group A antigenic determinant.
J. Am. Chem. Soc. 84, 73 - 77 (1962).
162. Schiffman, G., E.A. Kabat and W. Thompson: Immunochemical studies on blood groups XXX. Cleavage of A, B, and H blood-group substances by alkali.
Biochemistry 3, 113 - 120 (1964).
163. Schiffman, G., E.A. Kabat and W. Thompson: Immunochemical studies on blood groups XXXII. Immunochemical properties of and possible partial structures for the blood-group A, B, and H antigenic determinants.
Biochemistry 3, 587 - 593 (1964).

164. Schneider, W. (Waldemar): Untersuchungen am Lewis-Blutgruppensystem.
Hippokrates 38, 949 - 955 (1967).

165. Schneider, W.: Schwere febrile Transfusionsreaktion durch Anti-Le^a-Reaktionen als Folge einer Plasmaunverträglichkeit?
Ärztl. Lab. 13, 374 - 378 (1967).

166. Schneider, W.: Zur Frage serologischer Neugeborenenkomplikationen durch Lewis-Antikörper.
Ärztl. Lab. 14, 102 - 106 (1968).

167. Schneider, W.: Zur Immunologie der Lewis-Antikörper.
Blut 16, 257 - 263 (1968).

168. Schneider, W.: Zur Frage der Häufigkeit von Transfusionsreaktionen durch reguläre und irreguläre Antikörper.
Bibl. haemat. 37, 162 - 165 (1971).

169. Schneider, W. und H. Kneiphoff: Transfusionsreaktionen durch Le(a)-Antikörper. (Ein kasuistischer Beitrag).
Z. Immunit. Forsch. 135, 271 - 277 (1968).

170. Schneider, W. (Werther) und W. Dieckmann: Über das Vorkommen von blutgruppenspezifischen Antikörpern im chirurgischen Krankengut.
Med. Welt 18, 723 - 724 (1967).

171. Schwenzer, A.W. und W. Spielmann: Über einen Fall von Morbus haemolyticus neonatorum, wahrscheinlich bedingt durch Antikörper des Lewis-Blutgruppensystems.
Vox Sang. 2, 428 - 433 (1957).

172. Seaman, M.J., D.G. Chalmers and D. Franks: Siedler: an antibody which reacts with A_1 Le(a-b+) red cells.
Vox Sang. 15, 25 - 30 (1968).

173. Shen, L., E.F. Grollman and V. Ginsburg: An enzymatic basis for secretor status and blood group substance specifity in humans. Proc. nat. Acad. Sci., Wash. 59, 224 - 230 (1968).

174. Simmons, R.T. and R. Jakobowicz: The Lewis blood group types and antibodies. Med. J. Austr. 1951 I, 497 - 501.

175. Simmons, R.T., N.M. Semple and J.J. Graydon: The Lewis (Le^a) blood group and secretor types. A review: their correlation in the blood and saliva of white Australians. Med J. Austr. 1951 I, 105 - 110.

176. Sneath, J.S. and P.H.A. Sneath: Transformation of the Lewis groups of human red cells. Nature 176, 172 (1955).

177. Sneath, J.S. and P.H.A. Sneath: Adsorption of blood group substances from serum on to red cells. Brit. med. Bull. 15, 154 - 157 (1959).

178. Speiser, P., E. Meznik-Schönbauer und H. Kürsten: Über die Sekretionsverhältnisse Neugeborener im Lewis-System. Schweiz. Z. Path. Bakt. 19, 695 - 709 (1956).

179. Spielmann, W.: Auftreten und Bedeutung irregulärer Isoantikörper unter besonderer Berücksichtigung der Immunantikörper. Vortrag in Königstein/Taunus 1968. (Zitiert nach Rodic, G. (150)).

180. Spielmann, W.: Klinische Bedeutung der Blutgruppen im Transfusionswesen. In: Urbaschek, W.: Blutgruppenkunde. Marburg: Medizinische Verlagsgesellschaft 1973 (pp. 81 - 95).

181. Spielmann, W. und W. Fritzsche: Können irreguläre Antikörper im Spenderplasma Transfusionsreaktionen hervorrufen?
Med. Welt 16, 874 - 880 (1961).

182. Spielmann, W. und S. Seidl: Häufigkeit irregulärer Immunantikörper und deren Bedeutung für die Bluttransfusion und Schwangerenvorsorge.
Dtsch. med. Wschr. 92, 1.257 - 1.263 (1967).

183. Spielmann, W. und S. Seidl: Einführung in die Immunhämatologie und Transfusionskunde.
Weinheim: Verlag Chemie 1972.

184. Stratton F.: Complement-fixing blood group antibodies with special reference to the nature of anti-Le^a.
Nature 190, 240 - 241 (1961).

185. Sturgeon, P.H. and M.B. Arcilla: Studies on the secretion of blood group substances I. Observations on the red cell phenotype Le(a+b+x+).
Vox Sang. 18, 301 - 322 (1970).

186. Sturgeon, P.H., M. McQuiston and S. van Camps: Quantitative studies on salivary blood group substances II. Normal values.
Vox Sang. 24, 114 - 125 (1973).

187. Swanson, J., M.C. Crookston, E. Yunis, M. Azar, R.A. Gatti and R.A. Good: Lewis substances in a human marrow transplantation chimaera.
Lancet 1971_I, 396.

188. Thölen, H., M. Mall und L. Holländer: Akute Niereninsuffizienz nach hämolytischer Transfusionsreaktion durch Anti-Le^a und Behandlung mit der künstlichen Niere.
Schweiz. med. Wschr. 87, 1.248 - 1.250 (1957).

189. Tilley, C.A., M.C. Crookston, B.L. Brown and J.R. Wherret: A and B and A_1Le^b substance in glycosphingolipid fractions of human serum. Vox Sang. 28, 25 - 33 (1975).

190. Tuppy, H. und W.L. Staudenbauer: Microsomal incorporation of N-acetyl-D-galactosamine into blood group substance. Nature 210, 316 - 317 (1968).

191. Ueyema, R.: Über das neue Antigen "T", entdeckt im menschlichen Speichel des Nichtausscheiders. Hanzaigaku-Zasshi 13, 51 - 64 (1939).

192. Ueyema, R.: Studien über neue Typensubstanzen in Sekreten. Jap. J. med. Sci. VII. Social Med. Hyg. 3, 23 - 25 (1940).

193. Voigt, G.E. und C.-J. Ruck: Blutgruppen, Faktoren und irreguläre Antikörper. Zbl. Gynäk. 76, 561 - 576 (1954).

194. Vos, G.H. and P. Coomley: Red cell and saliva studies for the evaluation of ABH and Lewis factors among the Caucasian and Aboriginal populations of Western Australia. Acta genet. Basel 17, 495 - 510 (1967).

195. Vries, S.J. de and H.S. Smitkamps: Haemolytic transfusion reaction due to anti-Le^a agglutinin. Brit. med. J. 1951 I, 280 - 281.

196. Waerden, B.L. van der : Mathematische Statistik. Berlin: Springer 1957.

197. Walker, R.H., L.D. Griffin and M. Kashgarian: The distribution of the ABO blood groups in persons with Lewis antibodies. Amer. J. clin. Path. 51, 3 - 8 (1969).

198. Watkins, W.M.: Changes in the specifity of blood-group mucopolysaccharides induced by enzymes from Trichomonas foetus.
Immunology 5, 245 - 266 (1962).

199. Watkins, W.M.: Relationship between structure, specifity and genes within the ABO and Lewis blood-group systems.
Proc. 10th Cong. Int. Soc. Blood Transf., Stockholm, 443 - 452 (1965).

200. Watkins, W.M.: Blood group specific substances.
In: Gottschalk, A.: Glycoproteins, their composition, structure and functions.
Amsterdam: Elsevier 1966 (pp. 462 - 515).

201. Watkins, W.M.: Blood group substances.
Science 152, 172 - 181 (1966).

202. Watkins, W.M. and W.T.J. Morgan: Inactivation of the H receptors on human erythrocytes by an enzyme obtained from Trichomonas foetus.
Brit. J. exp. Path. 35, 181 - 190 (1954).

203. Watkins, W.M. and W.T.J. Morgan: Inhibition by simple sugars of enzymes which decompose the blood-group substances.
Nature 175, 676 - 677 (1955).

204. Watkins, W.M. and W.T.J. Morgan: Specific inhibition studies relating to the Lewis blood-group system.
Nature 180, 1.038 - 1.040 (1957).

205. Watkins, W.M. and W.T.J. Morgan: Possible genetical pathways for the biosynthesis of blood group mucopolysaccharides.
Vox Sang. 4, 97 - 119 (1959).

206. Watkins, W.M. and W.T.J. Morgan: Further observations on the inhibition of blood-group specific serological reactions by simple sugars of known structure.
Vox Sang. 7, 129 - 150 (1962).

207. Wiener, A.S. and Wexler, I.B.: Heredity of the blood groups.
New York: Grune & Stratton 1958.

Lebenslauf

Am 24. Mai 1954 wurde ich, Adelbert Klockgether, als Sohn des Diplom-Chemikers Dr. Helfried Klockgether und seiner Frau, der Diplom-Chemikerin Dr. Irmgard Klockgether, in Köln geboren.

Aufgewachsen bin ich in Leverkusen, wo ich von 1960 bis 1964 die Volksschule besuchte und dann in das Freiherr-vom-Stein-Gymnasium (altsprachlicher Zweig) eintrat. Am 19. Mai 1972 beendete ich dort meine Schulzeit mit der Reifeprüfung.

Zum Wintersemester 1972/73 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen und studierte dort bis zum Sommersemester 1978. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im August 1974 ab, den 1. Teil der ärztlichen Prüfung im August 1975, den 2. Teil im August 1977 und den 3. Teil im Anschluß an die einjährige praktische Ausbildung, die ich mit dem Wahlfach Frauenheilkunde am Städtischen Krankenhaus Friedrichshafen absolvierte, am 9./10. Oktober 1978 (schriftlich) und am 23. Oktober 1978 (mündlich).